

PERIOPERATIVE
THROMBOSEPROPHYLAXE MIT
KLEINEN HEPARINDOSEN
IN DER UROLOGIE

Ludwig Helmut Romer

*Diss. München
1984*

Aus der Urologischen Klinik der Universität
München

(Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt)

PERIOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE MIT KLEINEN
HEPARINDOSEN IN DER UROLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ludwig Helmut Romer
aus Obergünzburg

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. J. Marx

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung

1.1	Verordnung, Verfassung und Funktion des Pharmakums	2
1.2	Prinzipien der Pharmakologie	3
1.3	Einheit der pharmakologischen Angaben	4
1.3.1	Als-für-die-Behandlung-zu-verwenden	4
1.3.2	Therapeutische Wirkung	5
1.3.3	Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet	6
1.3.4	Pharmakologische Eigenschaften	7
1.4	Einigkeit und Harmonie zwischen Pharmakologen	8
1.4.1	Einigkeit in der Pharmakologie und in der Pharmazie	9
1.4.2	Einigkeit von Pharmakologen und Pharmazisten	10
1.5	Therapeutische Wirkung	11
1.5.1	Pharmakologische Wirkstoffe	12
1.5.2	Pharmakologische Wirkstoffe	13
1.5.2.1	Pharmakologische Wirkstoffe	14
1.5.2.2	Pharmakologie	15
1.5.2.3	Pharmakologie	16
1.5.2.4	Pharmakologie	17
1.5.2.4.1	Entwicklung der Pharmakologie und der Pharmazie	18
1.5.2.4.2	Pharmakologie und Pharmazie	19
1.5.2.4.3	Pharmakologie und Pharmazie	20

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<u>1.0. Einleitung</u>	1
1.1. Thrombose, Definition und Formen der Thrombose	1
1.2. Ätiopathogenese der Thrombose	2
1.3. Klinik der Beinvenenthrombosen	2
1.3.1 Oberflächliche Beinvenenthrombose	3
1.3.2 Thrombophlebitis migrans	3
1.3.3 Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT)	3
1.3.4 Phlegmasia coerulea dolens	4
1.4. Diagnose und Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose	4
1.4.1 Häufigkeit in Abhängigkeit vom operativen Eingriff	5
1.4.2 Abhängigkeit von Risikofaktoren	6
1.5. Thromboseprophylaxe	7
1.5.1 Physikalische Methoden	7
1.5.2 Pharmakoprophylaxe	8
1.5.2.1 Plättchen-aggregationshemmende Substanzen	8
1.5.2.2 Cumarine	9
1.5.2.3 Dextrane	10
1.5.2.4 Heparin	12
1.5.2.4.1 Entwicklung der Thromboseprophylaxe mit Heparin	12
1.5.2.4.2 Wirkungsmechanismus niedriger Heparin-Dosen	13

	<u>Seite</u>
1.5.2.4.3 Laborchemische Veränderungen unter niedrig dosiertem Heparin	14
1.5.2.4.4 Thromboseprophylaxe mit Heparin in der Literatur	15
1.5.2.5 Heparin-Dihydroergotamin	16
1.5.3 Besondere Probleme der Thromboembolie- prophylaxe in der Urologie und Frage- stellung der eigenen Arbeit	18
1.6. Ziel der Studie	19
<u>2.0. Patienten und Methodik</u>	20
2.1.1 Auswahl und Ausschlußkriterien der Patienten	20
2.1.2 Randomisierung	21
2.2. Aufbau der Studie	22
2.2.1 Gründe für den Ausschluß von Patienten	24
2.2.2 Generelle physikalische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe	24
2.2.3 Studienprotokoll und Ablauf der Studie	25
2.3. Erfaßte Patientendaten, Dokumentation	28
2.4. Radiofibrinogentest (RFT)	30
2.4.1 Prinzip des RFT	30
2.4.2 Historische Entwicklung und Grundlagen des RFT	31
2.4.3 Nachteile und Fehlermöglichkeiten des RFT	33
2.4.4 Der RFT im Vergleich mit der Phlebographie	34
2.4.5 Anwendbarkeit und Grenzen des RFT	37
2.4.6 Andere objektive TVT-Nachweisverfahren	37
2.4.6.1 Ultraschall-Doppler-Technik	37

	<u>Seite</u>
2.4.6.2 Isotopenphlebographie	38
2.4.6.3 Thermographie	39
2.4.7 Klinische Relevanz des RFT für thrombo- embolische Komplikationen	39
2.4.8 Praktische Durchführung des RFT	40
2.4.8.1 Bezug und Aufbereitung des ^{125}J -Fibrino- gens	41
2.4.8.2 Meßgerät und Meßvorgang	42
2.4.8.3 Kriterien für die Diagnose einer TVT	43
2.4.8.4 Diagnose von Lungenembolien	44
2.4.8.5 Dokumentation der RFT-Daten mit Beispielen	44
2.4.9 Nachuntersuchung	49
2.4.10 Statistische Berechnungen	50
2.5. Vergleichbarkeit der Gruppen	50
<u>3.0. Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen nach urologischen Operationen</u>	57
3.1. Globale Inzidenz	57
3.1.1 Abhängigkeit der TVT-Inzidenz von Risikofaktoren	59
3.1.2 Zeitliches Auftreten postoperativer TVT	61
3.1.3 Lokalisation, Ausdehnung und klinische Manifestation	61
3.2.0 Einfluß der medikamentösen Thrombose- prophylaxe auf die postoperative TVT- Inzidenz	63
3.2.1 Globale Inzidenz und klinische Manifestation	63

	<u>Seite</u>
3.2.2	Detailanalyse der Thrombosen 64
3.2.2.1	Zeitliches Auftreten der TVT 64
3.2.2.2	Seitenlokalisation der TVT 65
3.2.2.3	Ausdehnung der TVT 65
3.2.2.4	TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Art und Dauer des operativen Eingriffes 66
3.2.2.5	TVT-Inzidenz in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren 68
3.2.2.6	TVT-Inzidenz bei Eingriffen an der Prostata 69
3.2.3	Analyse des intra- und postoperativen Blutverlustes 69
3.2.3.1	Intraoperativer Blutverlust 69
3.2.3.2	Detailanalyse des intraoperativen Blut- verlustes bei transurethralen Prostata- resektionen 71
3.2.3.3	Postoperativer Blutverlust 73
3.2.4	Postoperative Wundheilungsstörungen und Nachblutungen 75
3.2.5	Postoperative Lungenembolieinzidenz 76
3.3.	Fragebogen- Umfrage und Nachuntersuchung 77
4.	<u>Kurzdarstellung der wichtigsten Ergebnisse</u> 80
5.	<u>Diskussion</u> 83
6.	<u>Zusammenfassung</u> 89
7.	<u>Literaturverzeichnis</u> 90

Im folgenden Text werden folgende Abkürzungen benutzt:

DHE	=	Dihydroergotamin
IE	=	Internationale Einheiten
LE	=	Lungenembolie
Op	=	Operation
RFT	=	Radio-Fibrinogen-Test
s.c.	=	subcutan
TEK	=	Thrombo-embolische Komplikationen
TUR	=	Transurethrale Resektion
TVT	=	Tiefe Venenthrombose

1.0. Einleitung

Bis heute, fast 80 Jahre nach der Erstbeschreibung einer postoperativen tiefen Beinvenenthrombose (TVT) durch STRAUCH 1894 (nach 25), ist es nicht gelungen, diese gefürchtete Komplikation mit der möglichen fatalen Folge einer Lungenembolie durch eine generelle Prophylaxe sicher zu verhüten.

1.1. Thrombose, Definition und Formen der Thrombose

Thrombose wird definiert als intravitale Gerinnungsvorgang, der zum partiellen oder totalen Verschluss eines Blutgefäßes führt. In der pathologischen Anatomie werden 3 Formen der Thrombose unterschieden:

- Weiße Thromben entstehen an Endotheldefekten vornehmlich im arteriellen System. Dort lagern sich zunächst Thrombozyten an. Später bildet sich ein Gerüst aus Thrombozyten, Fibrin, Erythrozyten und Leukozyten (Abscheidungsthrombus).
- Rote Thromben entwickeln sich bei starker Reduktion der Blutströmung oder Stase vor allem im venösen System. Sie bestehen aus allen zellulären Blutelementen, die in ein Netz aus Fibrinfasern eingeschlossen sind (Gerinnungsthrombus).
- Hyaline Thromben entstehen in der Gefäßperipherie bei Schockzuständen mit diffuser intravasaler Gerinnung. Sie bestehen aus einem Netzwerk von Fibrin mit Thrombozyten.

Gemischte Thromben entwickeln sich meist aus einem weißen Abscheidungsthrombus, der den Gefäßquerschnitt verlegt und einem durch die Stase entstandenen Gerinnungsthrombus.

1.2. Bezüglich der Ätiopathogenese der Thrombose gilt auch heute noch die von R. VIRCHOW 1846 (184) aufgestellte Trias:

- Störung der Haemodynamik
- Störung der Blutgerinnung
- Störung der Gefäßwandstruktur

Man nimmt an, daß wenigstens zwei dieser Faktoren zusammenkommen müssen, um eine Thrombose manifest werden zu lassen (189).

Bei der postoperativen Thromboseprophylaxe konzentriert man sich heute auf die beiden erstgenannten aetiologischen Faktoren.

- Eine Verbesserung der Haemodynamik versucht man mit physikalisch-krankengymnastischen Maßnahmen, elastischen Strümpfen, intermittierender Kompression der Wadenmuskulatur, und pharmakotherapeutisch mit Dihydroergotamin und Dextran zu erreichen.
- Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird durch Antikoagulantien (Dicumarine, Heparin), Thrombozyten-Aggregationshemmer und Dextrane beeinflußt.

1.3. Klinik der Beinvenenthrombosen

Da Thrombosen der Armvenen postoperativ meist nur als oberflächliche Thrombophlebitiden nach Infusionsbehandlung auftreten und tiefe Armvenenthrombosen postoperativ praktisch nicht vorkommen, sollen hier nur die Beinvenenthrombosen (TVT) abgehandelt werden. Man unterscheidet Thrombosen der oberflächlichen Beinvenen von Thrombosen der tiefen Beinvenen.

1.3.1 Oberflächliche Beinvenenthrombose (sog. Thrombophlebitis)

Sie betrifft das subcutane Venennetz und die Sammelvenen außerhalb der Faszienräume des Beines (V.saphena magna und parva). Klinisch findet man schmerzhafte, gerötete und überwärmte Stränge im Venenverlauf. Sind nur oberflächliche Venen betroffen, tritt keine Zirkulationsstörung (venöse Abflußbehinderung) auf, da genügend Kollateralen zur Verfügung stehen. Nur selten kommt es, vor allem bei Immobilisation über die rami communicantes zum Übergreifen auf die tiefen Beinvenen. Bei isoliertem Befall der oberflächlichen Beinvenen kommt eine Embolisierung praktisch nicht vor, da die entzündliche Reaktion zur Thrombushaftung an der Venenwand führt. Häufig tritt eine Thrombophlebitis im Bereich von Varizen auf (Varicophlebitis). Meist heilt die Erkrankung unter Hinterlassung von obliterierten Venensträngen nach 2 - 3 Wochen aus.

1.3.2 Als eigenes Krankheitsbild gilt die Thrombophlebitis migrans (s.saltans). Es treten schubweise, an den Beinen beginnend, oberflächliche Thrombophlebitiden an verschiedenen Stellen auf. Die Erkrankung gilt als paraneoplastisches Syndrom. Die Pathogenese ist unklar. Bei Befall von großen Venen (Milz, Mesenterium, Hirnsinus) können schwere Verlaufsformen vorkommen.

1.3.3 Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose (Phlebothrombose, Ileofoemoralvenenthrombose)

Sie betrifft die innerhalb der Faszienräume in der Tiefe gelegenen Beinvenen. Die Symptomatik kann vor allem beim immobilisierten Patienten sehr schwierig zu interpretieren sein. Durch die venöse Stase bei Verschuß eines Hauptvenenstammes kommt es zum Ödem und zur Erweiterung oberflächlicher Venen in

dem befallenen Bein. Durch entzündliche Reaktion des Gewebes um den thrombosierten Bezirk kommt es zu Überwärmung, Spontan- und Druckschmerz.

1.3.4 Als besonders schwere Verlaufsform gilt die Phlegmasia coerulea dolens mit Verlegung des gesamten Gefäßquerschnittes einer Extremität. Dabei kommt es zu einer äußerst schmerzhaften massiven Schwellung der Extremität, die sich dunkel cyanotisch verfärbt. Bei Fehlen des arteriellen Blutzustromes kann es zu Blasenbildung und Gangrän kommen.

1.4. Diagnose und Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose

Das Vollbild der tiefen Beinvenenthrombose mit Zeichen der venösen Stase und Entzündung kann in 80 % der Fälle klinisch korrekt diagnostiziert werden (84). Die Diagnostik im Frühstadium oder wenn die venöse Obstruktion nicht voll ausgebildet ist, kann dagegen klinisch nur sehr schwer gestellt werden. Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigen, daß die bekannten klinischen Frühzeichen wie HOMANS' Zeichen (71), RAMIREZ-Zeichen (141), LOWENBERG Test (103), PRATT'sche Venen (138), MOSES-Zeichen (119) nicht aussagekräftig sind (8,32,55, 60). Vor der Einführung objektiver Methoden ging man von einer Inzidenz postoperativer TVT von ca. 3,5 % bei allgemein chirurgischem Krankengut aus (182). Klinisch relevante Lungenembolien wurden in ca. 1 % gefunden (7).

Im Vergleich mit objektiven Methoden wurde dann festgestellt, daß die klinischen Symptome einer Phlebothrombose unzuverlässig und schwer zu beurteilen sind (22,44). In ca. 50 % muß mit einer

falsch-positiven oder falsch-negativen Aussage gerechnet werden (98).

Von allen tödlichen Lungenembolien tritt die Hälfte ohne jedes klinische Zeichen einer TVT auf (161).

Die subjektive klinische TVT-Diagnostik kann deshalb zur Beurteilung einer wirksamen TVT-Prophylaxe nicht ausreichend sein.

Seit Einführung des Radio-Fibrinogentests (RFT) (19,70,114, 165,174), mit dem es möglich ist große Patientenkollektive routinemäßig zu überwachen, weiß man, daß etwa 1/3 aller Patienten nach Operationen nachweisbare Fibrinappositionen in den Beinvenen entwickeln (6,19,54,80,84,87).

Es konnte gezeigt werden, daß die TVT meist nicht, wie früher angenommen in den Oberschenkelvenen, sondern in den tiefen Venen der Wade ihren Ausgangspunkt hat (45,128,178).

1.4.1 Eine Zusammenstellung der Häufigkeit postoperativer TVT in den einzelnen chirurgischen Spezialdisziplinen zeigt die folgende Tabelle † (49,nach GALLUS et al. 1976).

Tab.1: Häufigkeit von im Radio-Fibrinogentest nachgewiesenen postoperativen TVT in verschiedenen Teilgebieten der

Chirurgie

Elektive Eingriffe

Abdominalchirurgie	14 - 33 %
Thoraxchirurgie	26 - 65 %
Gynäk. Chirurgie	14 - 19 %
Prostata-Adenomektomie	24 - 51 %
transurethrale Prostata- resektion	7 - 10 %
Hüftgelenkersatz	48 - 54 %

Notfalleingriffe

Schenkelhalsfraktur	48 - 74 %
---------------------	-----------

1.4.2 Die Wahrscheinlichkeit, postoperativ eine TVT zu entwickeln ist beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren erhöht. Im Folgenden sind die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren aufgelistet (nach 33).

Die Verteilung und Häufung dieser Risikofaktoren beeinflussen die TVT-Inzidenz in einem bestimmten Krankengut.

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für die postoperative TVT

Art und Dauer des operativen Eingriffs

intraoperativer Blutverlust

Lebensalter

fam. Thrombosebelastung

Übergewicht

Varicosis

maligne Grunderkrankung

schwere Infektionen

Thromboembolieanamnese

Herzinsuffizienz

Östrogenmedikation

Schwangerschaft

prolongierte präop. Immobilisation

Besonders interessant dabei ist eine Untersuchung von HEATLEY et al. (64) (1976). Er wies bei Patienten, die länger als 4 Tage hospitalisiert waren, schon präoperativ bei 62 % der Kranken TVT nach.

1.5. Thromboseprophylaxe

Wie schon auf Seite 2 erwähnt, gibt es zwei Ansätze zur Thromboseprophylaxe.

1. Physikalische Methoden

- Frühmobilisation
- Stützstrümpfe
- elektrische Wadenstimulation
- Intermittierende pneumatische Wadenkompression

2. Pharmakoprophylaxe

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Cumarine
- Dextrane
- Heparin
- Heparin-Dihydroergotamin

Im Folgenden sollen diese thromboprophylaktischen Prinzipien einander gegenübergestellt werden. Aus der Literatur werden dabei nur Arbeiten herangezogen, die die von GRUBER et al. angegebenen Kriterien erfüllen (54).

- kontrollierte, randomisierte, prospektive Studien
- Anwendung objektiver diagnostischer Methoden (RFT, Phlebographie, Autopsie)
- Möglichkeit zur statistischen Analyse

1.5.1 Physikalische Methoden

Als physikalische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe werden Frühmobilisation, Hochlagerung der Beine, Anlegen elastischer Binden und Stützstrümpfe sehr häufig angewandt. Durch diese Maßnahmen soll der venöse Flow in den tiefen Beinvenen be-

schleunigt werden. Trotz des einleuchtenden Verfahrens gibt es heute keine Beweise, daß diese Maßnahmen wirklich TVT oder tödliche Lungenembolien verhindern können.

Die intermittierende pneumatische Wadenkompression (Übersicht bei EGLI (42)) und die elektrische Stimulation der Wadenmuskulatur (Übersicht bei BERNHARD (18)), die jedoch wegen der Mißempfindungen beim Patienten nur intraoperativ anwendbar ist, können die TVT-Inzidenz im Vergleich mit unbehandelten Patienten um etwa die Hälfte reduzieren. Bezüglich der Verhütung von Lungenembolien liegen mit diesen Methoden noch keine Untersuchungen vor.

Eine Arbeit von COE et al. (30) vergleicht die Wirksamkeit der intermittierenden pneumatischen Wadenkompression gegen low-dose Heparin (2 x 5000 IE) bei urologischen Patienten. Während Heparin nicht effektiv war, wurde in der Gruppe mit Wadenkompression die TVT-Inzidenz signifikant gesenkt.

1.5.2 Pharmakoprophylaxe

1.5.2.1- Plättchen-aggregationshemmende Substanzen

Für die Prophylaxe arterieller Thrombosen spielen Substanzen, die die Thrombozytenaggregation hemmen, eine große Rolle.

Beim Zustandekommen einer venösen Thrombose steht die gestörte venöse Haemodynamik und die vermehrte Gerinnungsbereitschaft des Blutes im Vordergrund. Die Thrombozytenaggregation spielt dabei nicht die Hauptrolle. Trotzdem sind viele dieser Substanzen auf ihre Effektivität in der Prophylaxe von Venenthrombosen untersucht worden. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Acetylsalicylsäure, Dipyramidol, Hydroxychloroquin, Sulfinpyrazon und Blutazolidin bei bestimmten Patientenkollektiven eine thrombose-

prophylaktische Wirkung gezeigt haben (51, 197). Eine Reduktion von tödlichen Lungenembolien konnte jedoch mit keinem dieser Medikamente erreicht werden.

1.5.2.2- Cumarine

Diese Stoffgruppe wird seit langem standardisiert zur Prophylaxe von arteriellen Embolien und auch zur Behandlung von manifesten Venenthrombosen eingesetzt. Die Cumarinderivate sind spezifische Inhibitoren des Vitamin K. Somit wird die Bildung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber gehemmt. Diese indirekte Gerinnungshemmung muß laufend anhand der Thromboplastinzeit nach QUICK überwacht werden und setzt naturgemäß, entsprechend der Halbwertszeit der betroffenen Gerinnungsfaktoren, verzögert nach 36 - 90 Stunden ein. In der postoperativen Thromboseprophylaxe werden Cumarine seit langem eingesetzt. Studien die die erwähnten Bedingungen erfüllen sind jedoch nicht häufig.

Aus einer Sammelstatistik von STURM und GRUBER (172) ist ersichtlich, daß Cumarine in der Hüftchirurgie die Thromboseinzidenz von 56 % auf 21 % senken können. Eine Senkung der Lungenembolieinzidenz konnte nur wahrscheinlich gemacht werden. Die einzige Studie über allgemeinchirurgische Patienten (181) beinhaltet keine unbehandelte Kontrollgruppe. Im Vergleich mit 2 x 5000 IE Heparin war die TVT-Inzidenz bei Acenocoumarol signifikant höher.

Cumarine haben sich in der perioperativen Prophylaxe von TEK nicht durchsetzen können. Dies liegt an der hohen Frequenz von Blutungskomplikationen, der Notwendigkeit häufiger Laborkontrollen und den zahlreichen Kontraindikationen.

1.5.2.3- Dextrane

Die erste Studie, die belegt, daß Dextraninfusionen die Anzahl postoperativer tödlicher Lungenembolien senken, stammt aus dem Jahre 1961 (93).

Folgende Wirkungen von Dextranlösungen gelten als gesichert:

1. Die Plättchenadhaesivität wird vermindert (2, 27).
2. Molekularstruktur und Funktion des Faktors VIII werden geändert, sodaß die Faktor VIII-Antigenaktivität gesenkt wird. Dadurch werden Thrombozytenaggregation und Adhaesivität negativ beeinflußt (2).
3. MUZAFFAR (124) wies eine Änderung der Fibrinstruktur in Anwesenheit von Dextran nach. Die Gerinnsel sind wesentlich weitmaschiger und können leichter lysiert werden.

Die verwirrend große Zahl von Dosierungsvariationen macht den Vergleich der Studien schwierig. Die Dosierung reicht von 1 x 500ml Dextran 70 (75) bis zu täglich 500ml Dextran über 12 Tage (11,14, 29,54). Es besteht allgemein Einigkeit, daß die Dextranprophylaxe bereits intraoperativ wirksam sein sollte. Bei erst postoperativ eingeleiteter Dextranprophylaxe konnte STEPHENSON (168) keinen thromboprophylaktischen Effekt nachweisen.

Gute Ergebnisse wurden mit Dextran bei traumatologisch-orthopädischem Krankengut erzielt. Überraschenderweise zeigten Studien an allgemeinchirurgischen Patienten enttäuschende Resultate.

CARTER und EBAN (29) fanden als einzige mit einer Dosierung 500ml Dextran 70 intraoperativ, 500ml dann in den ersten 3 Tagen postoperativ und weiter 500ml jeden 2. Tag signifikante Ergebnisse. Bei hüftchirurgischen Eingriffen war die Reduktion von TVT unter Dextran umso deutlicher, je später die Phlebographie zum TVT-Nach-

weis durchgeführt wurde (15,21,78).

Studien, die TVT mittels RFT nachwiesen (1,14,156,175) zeigten dagegen keine signifikanten Ergebnisse. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß Thromben, die in Anwesenheit von Dextran entstehen, der körpereigenen Fibrinolyse leichter zugänglich sind und somit innerhalb weniger Tage lysiert werden. Insgesamt scheint Dextran in einem orthopädisch-traumatologischen Krankengut die TVT-Rate ebenso zu senken, wie Heparin (57,167), während Heparin in der allgemeinen Chirurgie überlegen ist (4,54). Wesentliche Unterschiede in der antithrombotischen Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Dextranpräparaten (Molekulargewicht 40 000 - 70 000) bestehen nicht (14,56,167,173).

Interessant ist eine Studie von WILHELM et al. (191), die mit einer "low-dose"-Dextrandosierung (500ml intraoperativ und je 100ml vom 1. - 5. postoperativen Tag) eine signifikante Senkung der TVT-Rate bei allgemeinschirurgischen Patienten fanden.

Zur Verhütung von tödlichen Lungenembolien ist Dextran wohl ebenso geeignet wie Heparin (58). Dies konnte GRUBER 1980 (58) für ein großes Patientengut aus allen chirurgischen Fächern nachweisen. Auch in der Gynäkologie kann Dextran die TVT-Rate senken (167).

Positive Ergebnisse in der Urologie liegen bisher mit Dextran nicht vor, obwohl in der Studie von GRUBER (58) 414 urologische Patienten erfaßt sind und vieles für eine antiembolische Wirkung von Dextran und auch Heparin bei diesen Kranken spricht. An Dextran Nebenwirkungen sind anaphylaktoide Reaktionen zu nennen. Diese sind selten (96) und können heute durch das Prinzip der

Haptenhemmung verhindert werden (Injektion einer 15%igen Dextranlösung mit mittlerem MG 1000 vor der Dextraninfusion)(99,143).

1.5.2.4- Heparin

1.5.2.4.1 Entwicklung der Thromboseprophylaxe mit Heparin

Der gerinnungshemmende Stoff Heparin wurde 1917 von HOWELL beschrieben (73). Als physiologisches Antikoagulans, das in in besonderem Maße in der Leber vorkommt, wurde es ab 1918 als Heparin bezeichnet.

Zur "Neutralisation von Thrombokinase" (104) verwendete MASON 1924 Heparin als Zusatz bei Bluttransfusionen.

1930 wurde erstmals Heparin zur Behandlung von Thrombosen empfohlen (74).

Der erste Patient, der zur Prävention einer postoperativen Thrombose Heparin erhielt, war ein 76-jähriger Patient, an dem am 23.8.1935 eine Prostataadenomektomie durchgeführt wurde. Nach praeoperativer intravenöser Heparininjektion kam es intraoperativ zu einer starken Blutung aus dem Prostata-Bett ohne sichtbare Gerinnung (34).

Der nächste Patient mit urologischer Operation (39 Jahre Hoden-Seminom, Op. 6.11.1935) erhielt Heparin dann verdünnt mit Ringer-Lösung über eine Dauertropfinfusion (34).

Die Publikation von CRAFOORD aus dem Jahr 1941 berichtet über 325 Patienten, die Heparin prophylaktisch erhielten (33 urologische Operationen). Im Vergleich mit 302 Patienten ohne Prophylaxe (21 urologische Operationen), sah er klinisch und autopsisch eine deutliche Reduktion von thromboembolischen Komplikationen (35). Über Heparinbehandlung bei 21 veno-

graphisch gesicherten TVT berichtet G.BAUER 1941 (59).

Er wies nach, daß Thrombosen selten im Becken, sondern meist in den tiefen Beinvenen entstehen. Alle 21 mit Heparin i.v. behandelten Fälle waren in einigen Tagen symptomfrei, während von 32 Patienten ohne Heparinbehandlung zwei starben, drei klinische Zeichen einer Lungenembolie boten und in zwei Fällen die Thrombose bis in die femoralen Venen wuchs.

Schon im Jahre 1939 berichtete LENGGENHAGER (100) über die intravenöse Prophylaxe und Therapie von Beinvenenthrombosen in der Chirurgie mit niedrigen Heparindosen.

1950 verwendete DE TAKATS (37) Heparin in nicht zur Gerinnungsaufhebung ausreichender Dosierung zur postoperativen Thromboseprophylaxe.

Die in der heutigen Form praktizierte Thromboseprophylaxe mit kleinen subcutanen Heparindosen geht auf G.SHARNOFF zurück (162). Auch mittels autoptischer Untersuchungen fand er eine Reduktion von postoperativen thromboembolischen Komplikationen einschließlich Lungenembolien. Eine vermehrte Blutungsneigung konnte er unter niedriger Heparindosierung nicht nachweisen. Er wies darauf hin, daß bei Chirurgen, die über die präoperativ begonnene Heparinisierung informiert waren, wesentlich häufiger der Eindruck einer stärkeren Wundblutung bestand, als bei Chirurgen, die nicht informiert waren.

1.5.2.4.2 Wirkungsmechanismus niedriger Heparin-Dosen

In der Blutgerinnungskaskade katalysiert der durch Gewebs- und Blutthrombokinase aktivierte Faktor Xa die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Dieses wieder fördert die Umwandlung von Faktor X in Xa und von Prothrombin in Thrombin.

Heparin hat seinen Angriffspunkt in der Aktivierung von Antithrombin III. Heparin selbst wirkt als Antithromboplastin und auch als Antithrombin. Die Faktor Xa-Inhibitor-Konzentration (Antithrombin III) wird durch Heparin erhöht (193,194,196).

In der Arbeit von YIN und WESSLER (195) wurde folgendes Zahlenbeispiel genannt: 1µg Faktor Xa-Inhibitor verhindert die Aktivität von 32 E Faktor Xa. 32 E Faktor Xa vermögen aber die Bildung von 1600 NIHE Thrombin zu induzieren. So wird verständlich, daß die Aktivierung von geringen Mengen Faktor Xa-Inhibitor (Antithrombin III) durch Heparin den postoperativ erhöhten Anfall von Faktor X und Xa neutralisieren kann. Speziell Niere und Prostata haben eine hohe Konzentration an Gewebsthrombokinasen (106, 107). Wenn davon erhöhte Mengen intraoperativ frei werden, muß über die Gerinnungskaskade mehr Faktor Xa aus X gebildet werden. Mit eine mögliche Ursache für die höhere TVT-Inzidenz bei urologischen Operationen könnte darin liegen. Eine Erhöhung der Heparindosis brächte aber nicht nur höhere Faktor Xa-Inhibitor-Konzentrationen, sondern würde auch die anderen, erst in neuerer Zeit untersuchten Einflüsse des Heparins auf Faktor XI und IX verstärken (145). Dies führt zu vermehrten Blutungskomplikationen.

1.5.2.4.3 Laborchemische Veränderungen unter niedrig dosiertem Heparin

Low-dose Heparinisierung führt bei normalen Gerinnungsverhältnissen nicht zu einer Verlängerung der Thrombinzeit (50). Bei Bestimmung der Thrombinzeit mit einer niedrig konzentrierten

Thrombinlösung fanden ALBERT et al. (3) eine signifikante Verlängerung unter low-dose Heparinisierung. Ebenso wird die biologische Fibrinogenhalbwertszeit unter 3×5000 IE Heparin s.c. verdoppelt (3).

BROZOVIC fand den maximalen Heparinblutspiegel nach subcutan verabreichten 5000 IE Heparin nach 1 - 2 Stunden. Auch nach 8 Stunden war Heparinaktivität nachweisbar. Der für die Thromboseprophylaxe optimale Heparin-Plasmaspiegel wurde mit 0,05 bis 0,2 IE Heparin/ml angegeben (24).

Alle Autoren kommen zu dem Schluß, daß eine laborchemische Kontrolle unter low-dose Heparinisierung nicht zu erfolgen braucht.

1.5.2.4.4 Thromboseprophylaxe mit Heparin in der Literatur
Die Arbeiten von KAKKAR 1970 - 1971 (82,83,85,86) brachten der low-dose Heparinprophylaxe weite Verbreitung. Er wies in kontrollierten randomisierten Studien mit dem RFT eine signifikante Reduktion der TVT-Rate in der allgemeinen Chirurgie nach. Auch eine Senkung der Inzidenz tödlicher Lungenembolien bewies KAKKAR in einer Multizenterstudie 1975 (89). Auch MATT und GRUBER haben diese Ergebnisse bestätigt (110,142). In der Traumatologie sind die Ergebnisse nicht so eindeutig. Hier liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor. MATT und GRUBER fanden bei einer Zusammenstellung aller Studien immerhin eine Reduktion der TVT-Rate von 46 % in den Kontrollgruppen auf 22,2 % in den Heparingruppen ($2 - 3 \times 5000$ IE). Eine Reduktion von tödlichen Lungenembolien ließ sich in diesem Krankengut dagegen nicht sichern (110).

In der Gynäkologie ist eine Senkung der TVT-Inzidenz nach (110) ebenfalls wahrscheinlich. Ein Beweis für eine anti-embolische Wirksamkeit ist auch in diesem Fachgebiet nicht erbracht.

In der Urologie gibt es nur eine relativ geringe Anzahl von Studien. Die Resultate dieser Studien werden gemeinsam mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Abschnitt 4 diskutiert. NEGUS et al. (126) publizierten 1980 eine ultra-low-dose Heparinprophylaxe (1E Heparin/kg Körpergewicht pro Stunde für 3 - 5 Tage postoperativ). Damit konnte er in einer Doppelblindstudie nach allgemein chirurgischen Operationen ohne Blutungskomplikationen die TVT-Rate signifikant senken. Die wichtigste Nebenwirkung der low-dose-Heparinprophylaxe stellen verstärkte Blutungen dar. Schwere Blutungen sind jedoch selten. Vermehrt Wundhaematome und Blutungen um die Einstichstellen werden häufiger gesehen.

Heparin-Natrium und Heparin-Calcium zeigen bezüglich der antithrombotischen Wirksamkeit keine wichtigen Unterschiede (159).

1.5.2.5- Heparin-Dihydroergotamin

In der Zeit nach Abschluß der Studie wurden viele Arbeiten publiziert, die über die Kombination von Heparin mit Dihydroergotamin (DHE) in der Thromboembolieprophylaxe berichten (91, 95, 149, 166). Vom pathophysiologischen Standpunkt ist dies eine sinnvolle Kombination. DHE, ein Alpharezeptorenblocker, führt neben einer Sympathikolyse zu einer Tonisierung der Venenwandmuskulatur und bewirkt so eine Beschleunigung des venösen Blutstromes in den tiefen Beinvenen (117, 121, 123).

KAKKAR fand 1979 (91) die mittleren Plasma-Heparinspiegel bei Patienten mit Heparin + DHE signifikant höher, als unter der gleichen Dosis Heparin allein. Er nimmt an, daß durch die Beschleunigung des venösen Flow eine reduzierte Thrombingeneration und damit eine verminderte Heparin-neutralisation zustande kommt.

Zahlreiche Studien seit 1975 sprechen dafür, daß die Kombination von Heparin + DHE bessere thromboprophylaktische Wirkung zeigt, beziehungsweise daß eine Reduzierung der Heparindosis bei gleichgutem Effekt möglich ist. Durch die Verminderung der Heparindosierung kann wohl auch die Häufigkeit von Blutungskomplikationen gesenkt werden (91,95,149,166). Die Wirkung des DHE auf die Darmmotilität (157) sowie die Senkung des Tonus des Blasenaustrittes, im Sinne einer Erleichterung der Blasenentleerung, sind in den operativen Fächern erwünscht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Heparin + DHE in der Allgemeinchirurgie, Hüftchirurgie und Gynäkologie gute, wahrscheinlich sogar bessere Ergebnisse in der Thromboembolieprophylaxe erzielt, als Heparin allein.

Für die Urologie gibt die Arbeit von BUTTERMANN (186) Hinweise für eine gute Wirksamkeit des Heparin + DHE. In dieser Arbeit wurden urologische Patienten neben Patienten anderer operativer Gebiete gesondert analysiert. Die Arbeit weist jedoch deutliche Mängel in der Randomisation auf.

Die Arbeit von MARX et al. (109) konnte eine Wirksamkeit von Heparin + DHE (2 x 5000 IE Heparin + 0,5mg DHE) nur für die offenen urologischen Operationen belegen.

Arterielle Gefäßspasmen an den unteren Extremitäten, als Nebenwirkung von Dihydroergotamin (Ergotismus), treten bei schwer polytraumatisierten Patienten gelegentlich auf. Diese extrem seltene, wenn auch gravierende Nebenwirkung ist derzeit Gegenstand kontroverser Stellungnahmen (147,185).

Als Gegenindikation für die Thromboembolieprophylaxe mit Heparin-DHE gilt die instabile Angina pectoris, die schwere koronare Herzkrankheit und Zustand nach Myokardinfarkt.

1.5.3 Besondere Probleme der Thromboembolieprophylaxe in der Urologie und Fragestellung der eigenen Arbeit

Patienten mit urologischen Erkrankungen unterscheiden sich in einigen thromboserelevanten Aspekten von allgemeinchirurgischen Patienten. Hohes Durchschnittsalter, hoher Prozentsatz von Malignompatienten, vielfältige internistische Begleiterkrankungen stellen hier ein erhöhtes TVT-Risiko dar. Die Organe Niere und Prostata und auch ihre Malignome weisen einen hohen Gewebsthrombokinasegehalt auf, womit Eingriffe an diesen Organen besonders thrombosegefährdet sind. Die Prostata selbst enthält neben thromboplastischen auch fibrinolyse-aktivierende Substanzen (106,107).

Andererseits ist bei der Anwendung von Pharmaka, die in das Blutgerinnungssystem eingreifen die besondere Blutungsneigung der mit urokinasehaltigem Urin gespülten Organe (Niere, Harnleiter, Blase, Prostata) zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse der Arbeiten, die urologisches Krankengut behandeln (26,65,85,97,127,130,144,158,186,192), lassen keine endgültigen Schlußfolgerungen zu und sind zum Teil widersprüchlich. Es war zum Zeitpunkt der Studie deshalb nicht zweifelsfrei er-

wiesen, ob eine in der Allgemeinchirurgie effektive Thromboseprophylaxe auch in der Urologie anwendbar ist und ausreicht. Aus diesen Gründen wurde zwischen August 1976 und Mai 1977 an der Urologischen Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. E. Schmiedt) eine kontrollierte, randomisierte und prospektive Studie zur thromboseprophylaktischen Wirkung von niedrig dosiertem Heparin nach urologischen Operationen durchgeführt. Zum Nachweis von tiefen Beinvenenthrombosen wurde der Radio-Fibrinogen-Test angewendet.

1.6 Ziel der Studie

Zum Zeitpunkt der Studie war die Wirksamkeit und auch die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen einer medikamentösen Thromboseprophylaxe mit Heparin nicht zweifelsfrei erwiesen. Deshalb war es ethisch zu vertreten, bei einer Gruppe von Patienten auf die medikamentöse Thromboseprophylaxe zu verzichten und nur eine konventionelle, physikalisch- krankengymnastische Thromboseprophylaxe durchzuführen.

Um die Effektivität der Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin statistisch abzusichern, wurde eine Patientengruppe mit pharmakologischer Thromboseprophylaxe (2 x 5000 IE Heparin-Natrium s.c.) einer Patientengruppe ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe gegenübergestellt.

Untersucht werden sollte:

- die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen nach
 elektiven urologischen Operationen
- die Wirksamkeit von 2 x 5000 IE Heparin-Natrium subcutan
 für die Thromboseprophylaxe

- die Nebenwirkungen dieser Prophylaxe
- die Feststellung von möglicherweise besonders thrombosegefährdeten Patientengruppen und Operationsverfahren
- die Häufigkeit des postthrombotischen Syndroms als Folgezustand tiefer Beinvenenthrombosen

2.0. Patienten und Methodik

Insgesamt umfaßte die Studie 150 Patienten. 76 Patienten wurden einer "Kontrollgruppe" ohne pharmakologische Thromboseprophylaxe (Gruppe K), 74 Patienten einer "HeparinGruppe" (Gruppe H) zugeteilt (siehe Tab. 2).

2.1.1 Auswahl und Ausschlußkriterien der Patienten

In die Studie einbezogen wurden alle Patienten, die sich einem elektiven operativen Eingriff in Allgemeinnarkose oder Regionalanästhesie (spinal, peridural) von mindestens 30 Minuten Dauer unterziehen mußten. Das Mindestalter wurde mit 40 Jahren festgesetzt. Folgende weitere Bedingungen mußten erfüllt sein:

- Keine Gegenindikation gegen Heparin
 - Quickwert $< 70 \%$
 - Thrombozyten $< 70\,000/\text{mm}^3$
 - keine Therapie mit Medikamenten, die die Blutgerinnung beeinflussen (z.B. Cumarine, Thrombozytenaggregationshemmer)
 - Hypertonie (RR diastolisch $> 120 \text{ mmHg}$)

- Heparinallergie
- floride Magenulcera
- Keine Gegenindikation gegen Jod
 - bekannte Jodallergie
 - Hyperthyreose
- Keine zwingende Indikation zur perioperativen Antikoagulantientherapie
- Keine Faktoren, die die exakte Durchführbarkeit des RFT stören
 - Isotopenuntersuchungen während oder kurz vor dem Untersuchungszeitraum
 - Patienten mit Notfalloperationen
 - Patienten, die bis zu 3 Monaten vor der jetzigen Operation an Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, sowie an den unteren Extremitäten operiert wurden
- Keine kontrase sexuelle Hormonbehandlung präoperativ oder im Untersuchungszeitraum
- Postoperativer Krankenhausaufenthalt von mindestens 7 Tagen

2.1.2 Randomisierung

Die Patientenzahl wurde auf 85 in jeder Gruppe festgelegt. Vor Beginn der Studie wurden je 85 Karten mit Symbolen für die beiden Gruppen (K = Kontrollgruppe, H = HeparinGruppe) in undurchsichtigen Kuverts von einer an der Studie unbeteiligten Person gemischt. Für jeden Patienten, der die Aufnahmekriterien

in die Studie erfüllte, wurde am Tag vor der Operation von einer an der Studie unbeteiligten Person ein Kuvert gezogen. Jeder für die Studie vorgesehene Patient wurde über Sinn und die technische Durchführung der Untersuchung aufgeklärt und um sein Einverständnis gebeten.

Verzögerte sich die Operation eines Patienten, so blieb die jeweilige Gruppenzugehörigkeit bestehen. Bei Ausfall der Operation wurde die gezogene Karte verworfen.

2.2 Aufbau der Studie

1. Kontrollgruppe

nur physikalische Thromboseprophylaxe

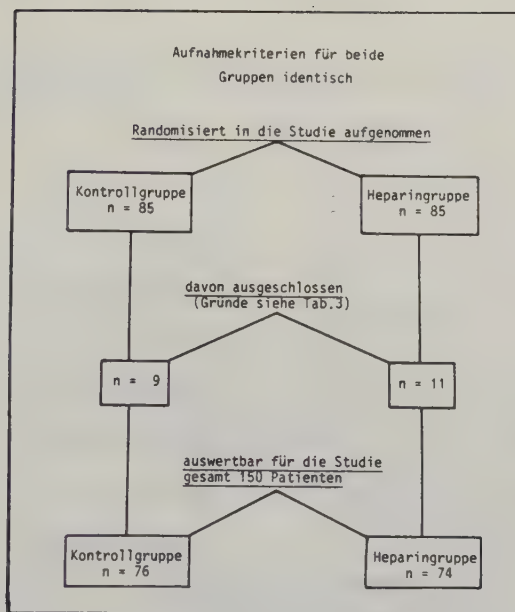
2. Heparin-Gruppe

2 x 5000 IE Heparin-Natrium* s.c.

Beginn 2 Stunden präop. bis zum 7. Tag postop.

Ausnahme: Regional-Anästhesie: postop. Beginn

* Heparin-Natrium der Firma Novo (Depot Heparin Novo) in Ampullen à 0,2ml $\approx$ 5000 IE Heparin



Tab. 2: Aufbau der Studie

2.2.1 Insgesamt mußten 20 Patienten nach Aufnahme in die Studie wieder ausgeschlossen werden (Tab. 2 und 3).

Kontroll- gruppe n	Heparin- gruppe n	Ausschluß gesamt n	Grund
3	1	4	Ausfall der Operation
1	1	2	Mißachtung des Studien- protokolls
1	-	1	paravenöse Injektion des Radio-Fibrinogens
-	2	2	versäumte Schilddrüsen- blockade
-	1	1	postoperative Applikation anderer Isotopen
2	1	3	unmittelbar postoperative Verlegung in andere Abtei- lung
-	1	1	intraoperative Protamin- gabe
2	4	6	Ablehnung des Prophylaxe- schemas durch den Anästhe- sisten
gesamt:	gesamt:		
9	11	20	

Tab. 3: Gründe für den Ausschluß aus der Studie

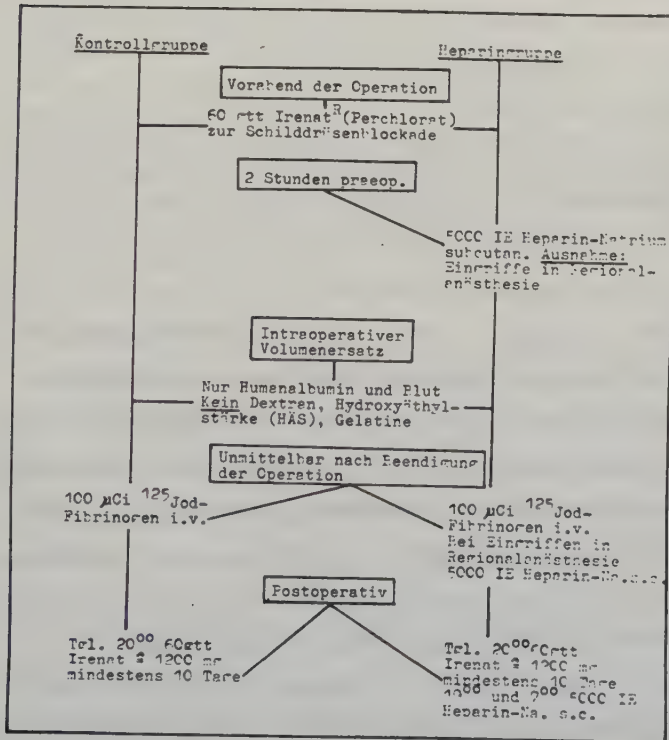
2.2.2 Generelle physikalische Maßnahmen zur Thrombose- prophylaxe

Bei allen Patienten wurden postoperativ die üblichen physika-
lischen Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe durchgeführt:

Elastische Stützstrümpfe, Elevation der Beine durch Hochstellen

des Bettendes, Frühmobilisation (abhängig vom Typ der durchgeführten Operation und Anästhesie) und krankengymnastisch überwachte Maßnahmen zur Verbesserung der Lungenbelüftung.

2.2.3 Studienprotokoll für die einzelnen Gruppen und Ablauf der Studie



Tab. 4: Studienprotokoll für Kontroll- u. Heparingruppe

Bei Spinal- und Peridural-Anästhesie wurde auf Wunsch der Anästhesieabteilung und auch aus juristischen Gründen auf die präoperative Injektion von Heparin verzichtet um nicht das, wenn auch minimale Risiko rückenmarksnaher Blutungskomplikationen einzugehen(42). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren noch keine Studien bekannt, die die Unbedenklichkeit von Heparin vor Regionalanästhesie belegt hätten. Diese Patienten erhielten die erste Heparininjektion unmittelbar postoperativ.

Die intra- und postoperative Infusionstherapie, sowie die weitere Medikation erfolgte nach Anordnungen des Anästhesisten bzw. des zuständigen Stationsarztes.

Auf jeder Station wurde ein Schnellhefter angelegt. Darin wurde die Studie und das Studienprotokoll erläutert. Die Injektionstechnik des Heparin-Natrium wurde besonders dargestellt. Als Stellen für die Injektion waren zugelassen: proximale Oberarme und Schulterpartie. Das Heparin-Natrium in Ampullen zu 0,2ml ($\cong$ 5000 IE Heparin-Natrium) wurde mit speziellen Einmalspritzen aufgezogen und mit einer Nadel Größe 26G injiziert. Dazu mußte eine Hautfalte mit 2 Fingern angehoben werden und die Nadel wurde dann am höchsten Punkt senkrecht eingestochen. Injektionen in die Lateralseiten der Oberschenkel, an denen subcutane Injektionen gerne durchgeführt werden, wurden verboten, da die RFT-Meßergebnisse durch eventuell entstehende Hämatome verfälscht würden.

Für jeden Patienten wurde ein Formular angelegt in dem die verantwortliche Stationsschwester die erfolgte Injektion von Heparin und die Gabe von Irenat jeweils eintragen mußte. Alle beteiligten Ärzte wurden im persönlichen Gespräch und durch

ein Merkblatt über die Studie informiert und um ihre Mitarbeit gebeten. Insbesondere wurde ihnen eine Liste mit Medikamenten überreicht, die bei Patienten, welche in die Studie aufgenommen waren nicht verordnet werden durften, da sie mit der für die Studie festgelegten medikamentösen Thromboseprophylaxe kollidieren könnten, bzw. die Blutgerinnung beeinflussen.

Untersagt waren während der Dauer der Studie:

a) Infusionen welche

Dextrane, Gelatine, Stärke enthalten

Es wurde empfohlen, nur Elektrolyt- bzw.

Aminosäurelösungen, sowie zum Volumenersatz

Humanalbumin, Plasma-Protein-Lösungen und

Vollblut bzw. Erythrozytenkonzentrate zu

infundieren

b) Medikamente wie

Cumarinderivate, Acetylsalicylsäure, Gutazolidin,

Dihydroergotamin, Fibrinolyseinhibitoren, Bencyclan,

Dipyramidol, Indometacin, Prometacin, Protamin,

Warfarin. Großflächige Anwendung heparinhaltiger

Salben

Ram es versehentlich oder aus zwingender Indikation trotzdem zu einer Medikamentenkollision, so wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Die Überwachung mit RFT wurde aber fortgesetzt.

2.3. Erfaßte Patientendaten, Dokumentation

Bei jedem Patienten wurde präoperativ eine ausführliche Anamnese erhoben, wobei besonders auf mögliche Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen geachtet wurde (frühere Thrombose oder Embolie, cardio-vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Übergewicht, Nikotin- oder Alkoholabusus, Medikamente).

Der routinemäßig präoperativ erhobene Allgemeinstatus wurde durch eine eingehende Untersuchung der Venenverhältnisse an den unteren Extremitäten ergänzt. Außerdem wurde der Palpationsbefund der Schilddrüse besonders berücksichtigt.

Auf einem gesonderten Bogen wurden für jeden Patienten folgende Daten festgehalten:

Alter, Geschlecht, Übergewicht (definiert als 20%ige Überschreitung des Sollgewichtes nach BROCA (52), Rhesusfaktor, Blutgruppe

Urologische Diagnose, Operationsverfahren, Operationsdatum, Dauer der Operation, Art und Dauer der Anästhesie

Intraoperativer Blutverlust

- bei offenen Operationen geschätzt vom Anästhesisten (Blut im Sauger plus geschätztes Blut in Tupfern und Tüchern).
- bei transurethralen Resektionen (TUR) wurde der Blutverlust durch photometrische Messung der Haemiglobincyanidextinktion

in einer normierten Menge des ungerinnbaren
Spülwasserblutgemisches gemessen (108).

Intraoperativer Blutersatz (Bluteinheiten zu
500ml Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat aus
500ml Vollblut)

Intraoperative Besonderheiten (RR-Abfall $> 30\text{mmHg}$
systolisch, Herzrhythmusstörungen, Komplikationen
bei der Operation)

Haemoglobinkonzentration und Haematokritwert
präoperativ und postoperativ bis zum 3. post-
operativen Tag

Postoperativer Blutverlust (Anzahl der trans-
funden Bluteinheiten)

Dauer der postoperativen Makrohaematurie

- dabei wurde täglich bei der Durchführung
des RFT der Urin (Spontanurin, Katheter-
urin, Nierenfistelurin) auf das Vorliegen
einer Haematurie makroskopisch beurteilt.
War der Urin z.B. am 3. postoperativen Tag
klar, wurde die Dauer der Makrohaematurie
mit 2 Tagen notiert.

Wundheilungsstörungen (Haematom, Serom, Abszess)

Nachblutungen mit oder ohne operative Revision
(nach Sistieren der Makrohaematurie erneutes Auf-

treten von frischblutigem Urin oder erneute blutige Sekretion aus den Wunddrainagen)

Sonstige Besonderheiten (allergische Reaktionen, Unverträglichkeiten)

2.4. 125 -Jod-Radiofibrinogentest (RFT)

Der Nachweis von Fibrinappositionen und somit sich entwickelnder Thrombosen in den tiefen Beinvenen kann mittels RFT geführt werden.

2.4.1 Prinzip des RFT

Um einen Thrombus nachzuweisen, kann man ihn wie von BERBERICH und HIRSCH (13) erstmals angegeben, direkt sichtbar machen (Phlebographie) oder ihn mit einem Stoff markieren, der dann auf Grund seiner vorher bekannten Eigenschaften indirekt nachgewiesen werden kann.

Beim RFT wird das natürlich vorkommende Fibrinogen mit dem Jodisotop 125 markiert. Dieses markierte homologe Fibrinogen wird in der Blutgerinnungskaskade durch aktiviertes Thrombin als Katalysator in Fibrin umgewandelt. Das so im Thrombus eingebaute ^{125}J -Fibrin kann nun auf Grund seiner Gammastrahlung an der Körperoberfläche nachgewiesen werden (114).

2.4.2 Historische Entwicklung und Grundlagen des RFT

MC FARLANE zeigte im Jahre 1956 (114), daß sich mit Jod markierte Proteine im Stoffwechsel genauso verhalten, wie nicht markierte Proteine. Er stellte auch fest, daß mit radioaktivem Jod markiertes Fibrinogen genauso wie das endogen gebildete Fibrinogen, unter dem Einfluß von Thrombin in Fibrin umgewandelt wird und sich als Radiofibrin am Aufbau eines Thrombus beteiligt.

HOBBS und DAVIS konnten 1960 an Kaninchen zeigen, daß ^{131}Jod -Fibrinogen geeignet ist, experimentell erzeugte Thromben schon im Entstehen mit der Szintillationskamera nachzuweisen (70).

Erstmals 1964 wurde diese Methode von PALKO et al. zum Frühnachweis von tiefen Beinvenenthrombosen am Menschen angewandt (137). Sie wiesen mit ^{131}Jod -Fibrinogen tiefe Beinvenenthrombosen bei 75 Patienten nach, ohne sie jedoch phlebographisch zu verifizieren. Wegen der hohen Energie des ^{131}Jod (360 KeV) mußten die Messungen mit einer stationären Szintillationskamera vorgenommen werden. 1965 wurde von ATKINS und HAWKINS das Jodisotop 125 zur Markierung von Fibrinogen eingeführt (5,6). Sie konnten im Tierversuch und an 28 Patienten zeigen, daß ^{125}Jod für den Nachweis von TVT praktische Vorteile aufweist. So ermöglicht die wesentlich energieärmere Strahlung von 35 KeV des ^{125}Jod eine wesentlich leichtere Abschirmung der Messonde und somit die Verwendung eines tragbaren Gerätes, das direkt am Krankenbett einsetzbar ist. Die Stabilität in vivo und in vitro wurde durch die weichere Strahlung ebenfalls erhöht (25).

Die Strahlenbelastung des kritischen Organes Schilddrüse beläuft sich nach einmaliger intravenöser Injektion von 100 μCi ^{125}Jod -Fibrinogen trotz Blockade auf ca. 7 rad (19). Die Gesamtkörper-Dosis liegt dabei bei 17 m rem (114,165,174). Die genetisch wirksame Dosis liegt bei 50 m rem (19,80). Die physikalische Halbwertszeit des ^{125}J liegt bei 60 Tagen, gegenüber 8 Tagen bei ^{131}J (80).

Der für die Meßdauer von ca. 8 - 10 Tagen nach einmaliger Injektion verantwortliche Parameter ist aber die biologische Halbwertszeit (44,120,175,202). Diese liegt bei markiertem homologen Fibrinogen ebenso wie bei autologem Fibrinogen bei 4 Tagen (48,63,114).

Nach intravenöser Injektion verteilt sich das ^{125}J -Fibrinogen zu 30 % im Extravasalraum und zu 70 % im Intravasalraum (6). Die Katabolisierungsrate beträgt pro 24 Stunden ca. 15 - 30 % unter Normalbedingungen (115). In der postoperativen Phase kann die Katabolisierungsrate um das drei bis vierfache ansteigen (68). Damit verkürzt sich in dieser Situation die biologische Halbwertszeit des ^{125}J -Fibrinogen weiter.

Wird das ^{125}J -Fibrinogen als ^{125}J -Fibrin in einen Thrombus eingebaut, so hat es eine längere biologische Halbwertszeit als das freie ^{125}Jod , oder das an Fibrinogen und seine Metaboliten gebundene ^{125}Jod (48,63).

Die an der Beinoberfläche meßbare Radioaktivität setzt sich zusammen aus freiem ^{125}Jod , oder an Fibrinogen, Fibrin und seine Abbauprodukte gebundenes Radiojod.

Als Hintergrundaktivität wird die Aktivität über einem nicht thrombosierten Bereich definiert. Diese setzt sich zusammen aus Anteilen, die vom Extravasalraum, vom Intravasalraum und

vom Lymphsystem stammen.

Die erhöhte Oberflächenaktivität über einem Thrombus wird hervorgerufen durch die Aktivität aus dem Thrombus und die Hintergrundaktivität. Die Hintergrundaktivität kann dabei durch reaktiv entzündliche Vorgänge und Ödem im Extravasalraum Lymphsystem und im Bereich der Venenwand deutlich zunehmen (80, 180).

2.4.3 Nachteile und Fehlermöglichkeiten des RFT

Nachteilig an der weicheren Strahlung des Jod-Isotopes ^{125}J wirkt sich die wesentlich größere Gewebeabsorption aus.

Bei 3 cm zu durchdringender Gewebetiefe erscheinen vom Isotop ^{131}J noch 50 % an der Oberfläche, während ^{125}J nur noch zu 23 % nachweisbar ist (80,120). Dies wirkt sich im proximalen Abschnitt der Beine und im Beckenbereich aus, wobei aber im Beckenbereich außer der größeren Schichttiefe vor allem die Aktivität aus der Harnblase stört, da das freie ^{125}J über die Niere ausgeschieden wird (69).

Eine weitere Möglichkeit, verfälschte Meßergebnisse zu erhalten, fand O'BRIEN als er die Aktivitäten um die Circumferenz des Oberschenkels maß und analysierte. Er fand Aktivitäten bis zu 184 %, wenn er den üblichen Meßpunkt medial im Bereich des Gefäßstranges als 100 % festlegte (133).

Dieser Befund wurde auf dicht unter der Haut liegende kleinere Gefäße zurückgeführt. Diese Feststellung macht deutlich, daß ein Thrombus in der Tiefe von oberflächlichen Venen maskiert werden kann, und daß variköse oberflächliche Venen einen Thrombus vortäuschen können. Daraus leitet sich die Hochlagerung der Beine

beim Meßvorgang, zur Entleerung der oberflächlichen Beinvenen ab. Durch exaktes Festlegen der Meßpunkte wird diese Fehlermöglichkeit ausgeschlossen.

Hohe Aktivitäten werden auch im Bereich von Hämatomen, Wunden, exudativ-entzündlichen Prozessen (Phlebitis) und Ödemen gemessen (80,180).

Deshalb eignet sich der RFT nicht zur Überwachung von Patienten mit Operationen an den unteren Extremitäten (20). Die physiologisch höheren Meßwerte im Bereich der Leiste, der Kniekehle und der Region um den Innenknöchel (Abb. 1) rührt von dem hier vorliegenden großen Gefäßquerschnitt (Leiste) oder den dicht unter der Haut liegenden Gefäßen her. Diese erhöhten Meßwerte dürfen nicht im Sinne einer TVT interpretiert werden (80).

Falsch negative Resultate im RFT können dann entstehen, wenn ein schon bestehender Thrombus kein Radio-Fibrinogen mehr einbaut (92,139,151,180). Diese Thromben können im Phlebogramm nachgewiesen werden.

Ein positiver RFT bei negativem Phlebogramm kann ein Hinweis für eine erfolgte Embolisierung sein, da der RFT auch nach Ablösung des Thrombus positiv bleiben kann (92).

2.4.4 Der RFT im Vergleich mit der Phlebographie

Die exakteste Aussage über Lage, Größe, Ausdehnung und Alter eines Thrombus erlaubt die Phlebographie.

Die erste direkte röntgenologische Darstellung eines Thrombus gelang BERBERICH und HIRSCH 1923 mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Strontiumbromid (13). Seitdem wurde die Technik weiter verbessert und es wurden eine Vielzahl von systematischen

Untersuchungen zum Nachweis frischer und etablierter Thrombosen durchgeführt (9,38,40,49,72,111,140,154,176).

Zur Untersuchung werden dem Patienten in halbliegender Lage 100 bis 200ml Kontrastmittel in eine Fußbrückenvene injiziert. Einige Autoren legen proximal des Knöchels eine Staubinde an, um die tiefen Beinvenen besser darstellen zu können (154,176). Der Abfluß des Kontrastmittels wird nun unter Röntgendurchleuchtung betrachtet.

Eine TVT kann im Phlebogramm sicher nachgewiesen werden, wenn:

1. Füllungsdefekte in Venen nachweisbar sind
2. Eine in einer Vene gelegene von Kontrastmittel umflossene Aufhellung nachweisbar ist (flottierender Thrombus)
3. Ein Kollateralkreislauf bei komplettem Verschuß einer Vene ausgebildet ist (90, 111,154,176,177)

Die Phlebographie erlaubt auch Aussagen darüber, wie ein Thrombus an der Venenwand fixiert ist (fest adhaerent, lose fixiert).

Diese Aussage ist für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, ob ein Thrombus embolisch verschleppt werden kann, sehr wichtig.

Aufgrund der exakten Aussagen, die die Phlebographie erlaubt, wird im Vergleich mit ihr die Zuverlässigkeit und Genauigkeit von neuen Nachweismethoden für TVT geprüft (46,55,69,72,84,90, 98,125,135).

Die Untersuchungen dieser Autoren haben ergeben, daß die Treffsicherheit des RFT zum Nachweis sich bildender Thromben sehr hoch ist. Laut einer Berechnung von BUTTERMANN (25) liegt die

Sensitivität des RFT bei 0,96, die Spezifität bei 0,85. Somit ist die Validität mit 1,81 für die Validitätssumme und 0,77 für das Validitätsprodukt sehr hoch (150). Der RFT zeigt eine Korrektheit von 91,6 % und ist somit ein sehr sicheres und zuverlässiges Verfahren zum Nachweis von TVT.

Um eine Phlebographie durchzuführen, sind eine gut eingerichtete Röntgenabteilung und geschultes Personal nötig. Für den Patienten bedeutet sie neben oft unangenehmen Empfindungen während der Kontrastmittelinjektion das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion auf das Kontrastmittel, sowie die nicht unerhebliche Strahlenbelastung. Diese liegt immer höher als beim RFT (80). Als Suchtest zur Feststellung von Thromben, die erst im Entstehen sind, eignet sich die Phlebographie nicht, da das Verfahren zu aufwendig ist und wiederholte Untersuchungen dem Patienten nicht zumutbar sind. O'BRIEN und KAKKAR vermuten, daß im Bereich der Wade radioaktive Fibrinappositionen von 100 mg mit dem RFT nachgewiesen werden können (134). Ob so kleine Veränderungen röntgenologisch nachgewiesen werden können ist fraglich, und es könnten sich so falsch negative phlebographische Befunde erklären (49,87).

Die einmalige Injektion von 100 μCi ^{125}J -Fibrinogen erlaubt ca. 8 Tage lang beliebig viele Kontrollmessungen. Der Radiofibrinogentest eignet sich deshalb besonders gut zur Überwachung der postoperativen Phase.

2.4.5 Anwendbarkeit und Grenzen des RFT

KAKKAR hält den RFT zur Überwachung aller Frischoperierten für geeignet (82). GRUBER (55) und andere Autoren (47,49,122, 172) sind dagegen der Meinung, daß sich der prospektive RFT nur für die klinische Forschung eignet. Da bei der täglichen Messung jedesmal auf die Fehlermöglichkeiten (Ödem, Entzündung, Hämatom, falscher Meßpunkt) und die exakte Lagerung des Patienten geachtet werden muß, sollte der Test nicht von medizinisch unausgebildetem Personal ausgeführt werden. Da des weiteren pro Patient täglich etwa 20 bis 30 Minuten veranschlagt werden müssen, eignet sich der RFT zwar hervorragend für die klinische Forschung der Thromboseprophylaxe, jedoch weniger für eine generelle postoperative Thrombose-Frühdiagnostik. Wollte man den RFT zu diesem Zweck generell einführen, so wäre das Problem mit der Beseitigung des radioaktiv kontaminierten Materials (auch Exkremente des Patienten) ein weiterer limitierender Faktor.

2.4.6 Andere objektive TVT-Nachweisverfahren

2.4.6.1 Ultraschall-Doppler-Technik

Physikalisches Prinzip: Die Schallfrequenz in einem schallleitenden bewegtem Medium ändert sich als Funktion der Geschwindigkeit dieser Bewegung.

Bei intaktem Venensystem in einem Bein wird die venöse Blutströmung beschleunigt, wenn man die Weichteile komprimiert. Wird nur ein Sender- und ein Empfängerkristall auf das Bein aufgesetzt, so zeigt der Empfängerkristall eine Änderung der vom Senderkristall ausgesandten Frequenz (A-Welle). Diese

Frequenz ist abhängig von der Blutströmungsbeschleunigung. Beim Verschluß einer tiefen Beinvene ergibt die Kompression der Weichteile keine Strömungsbeschleunigung und die Änderung der Frequenz bleibt aus (169).

Die Ultraschall-Doppler-Technik wurde von SIGEL et al. (163) beschrieben und bringt im Vergleich mit der Phlebographie in 84 - 100 % gleichgute Aussagen bei vollständigem Verschluß der Vene (49).

Diese Meßmethode ist für die TVT-Frühd Diagnose zu unspezifisch, da aufgrund des Meßprinzipes nur bei totalem Verschluß einer Vene sichere Aussagen gemacht werden können (76,132,170). Auch bei gut ausgebildetem Kollateralkreislauf können komplette Verschlüsse nur schlecht nachgewiesen werden (96).

2.4.6.2 Isotopenphlebographie

Bei dieser Untersuchungsmethode wird der Abfluß von radioaktiv markierten Substanzen über die Beinvenen mit einer Szintillationskamera verfolgt. Über die in einem bestimmten Zeitintervall gemessene Quantenstrahlung, die als Schwärzungsintensität auf einem Film registriert wird, kann eine Aussage über das durchgeflossene Blutvolumen gemacht werden. So können Stauungen, die durch TVT verursacht sind, nachgewiesen werden (67). Die hierbei verwendeten Isotope (meist ^{99m}Tc) haben eine sehr kurze Halbwertszeit und werden rasch aus dem Körper eliminiert. So ist die Strahlenbelastung gering. Bei einigen Isotopen (gebunden an Humanalbumin, Microspheres und Makroaggregaten) kann im Anschluß an die Isotopenphlebographie eine Lungenperfusionsszintigraphie angeschlossen werden (25).

Naturgemäß sind die besten Resultate dieser indirekten Methode bei möglichst vollständigem Verschluß einer Vene zu erwarten.

Gute Ergebnisse bringt sie bei Verschlüssen im Beckenbereich, da hier die Diagnose mit RFT nicht gestellt werden kann. Für den Frühnachweis von TVT im Unterschenkel und distalen Drittel des Oberschenkels ist diese Methode der Phlebographie und dem RFT unterlegen.

2.4.6.3 Thermographie

Hautareale unterschiedlicher Temperatur können mit Hilfe der Thermographie dargestellt werden. Aufgrund dieser Temperaturänderung kann ein TVT-Nachweis geführt werden. Erste gute Ergebnisse erzielten COOK und PICHLER 1973 (31). Auch andere Autoren berichten über ähnlich gute Erfahrungen (28,90). Die Treffsicherheit bei erfahrenen Untersuchern (16,17) soll 90 % betragen.

Da der apparative Aufwand hoch ist, eignet sich die Thermographie nicht für eine weitere Verbreitung zur TVT-Diagnostik.

2.4.7 Klinische Relevanz des RFT für thromboembolische Komplikationen

Nach autoptischen Untersuchungen von BENEKE und PAULINI (12) findet man bei Erwachsenen in 84,6 % Thromben isoliert oder multipel in den tiefen Bein- und Beckenvenen.

Über ähnliche Sektionsergebnisse berichten auch andere Autoren (79,112,188).

KAKKAR (82) und andere Autoren (45,102,116,125,128,178) haben mit dem RFT und durch phlebographische Untersuchungen gezeigt, daß die postoperative TVT gewöhnlich in kleinen Venen der Wadenmuskulatur beginnt und von dort in die großen tiefen Wadenvenen, die V.tibialis posterior und die Peronealvenen

fortschreitet. Etwa 30 % dieser Wadenthrombosen erreichen durch appositionelles Wachstum die poplitealen, femoralen oder iliakalen Venen (45,128,178). Die isolierte Iliofemoralvenenthrombose ist nach RUCKLEY et al. (146) sehr selten. BROWSE et al. (23) zeigten in einer Studie, daß bei 85 % der Patienten mit Perfusionsausfällen im Lungenszintigramm im Sinne einer Lungenembolie (LE), mit dem RFT tatsächlich eine TVT diagnostiziert worden war. Umgekehrt war nur bei einem von 29 Patienten mit negativem RFT das Lungenszintigramm positiv. Die überzufällige Häufung von Lungenembolien bei Patienten mit positivem RFT wurde von WARLOW und OGSTON (187) und HIRSCH et al. (69) zusammengestellt.

Andere Studien haben ebenfalls gezeigt, daß ein positiver RFT als Warnsignal für eine mögliche Lungenembolie beachtet werden muß (14,23,25,81,118,120).

Schon Thrombosen in der Wade oder in den Tibialvenen (62,105) können Ursprung einer LE sein, jedoch scheint die tödliche LE häufiger von den proximalen Venen auszugehen (45,55,81). Nach diesen Studien ist bekannt, daß die postoperative LE bei Patienten mit positivem RFT überzufällig häufig auftritt, wogegen das Embolierisiko bei Patienten mit negativem RFT sehr gering ist.

2.4.8 Praktische Durchführung des RFT

Die praktische Durchführung des Tests erfolgte prinzipiell wie bei JUNG (120) und KAKKAR (87) beschrieben.

Zur Schilddrüsenblockade wurde jedoch nicht Kalium-jodid sondern nach Rücksprache mit Frau Prof. Pickardt (Med. Klinik Innenstadt der Universität München) Perchlorat (Irenat^R) verwendet.

Perchlorat verhindert die Jodaufnahme in die Schilddrüse durch kompetitive Hemmung der Jodidaufnahme am Rezeptor. Am Vorabend der Operation erhielt jeder Patient erstmals 60ggt ($\approx 1200\text{mg}$) Perchlorat mit etwas Wasser oder Saft verdünnt peroral. Die gleiche Dosis wurde an jedem Abend gegen 20⁰⁰ bis mindestens zum 10. postoperativen Tag ober bis zu dem Zeitpunkt verabreicht, an dem die präcordial gemessene Radioaktivität mit dem Meßgerät bei höchster Empfindlichkeit nur mehr ganz schwach zu registrieren war.

2.4.8.1 Bezug und Aufbereitung des ¹²⁵Jod-Fibrinogens
¹²⁵Jod-Fibrinogen wurde über die dazu ermächtigte Nuklearmedizinische Abteilung der Radiologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. J. Lissner), vom Radiochemical Centre, Amersham, England bezogen. Jede Ampulle des Radiopharmakons enthält 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefriergetrockneter Form mit einer spezifischen Aktivität von ca. 100 μCi . Die Auflösung des Präparates in 1,1ml aqua dest. ergibt eine zur Injektion geeignete isotone Lösung, mit 0,75 % Natriumcitrat, 0,65 % Natriumchlorid und 22 mg Humanalbumin. Nach Angaben des Herstellers wird das Fibrinogen aus einem bekannten hepatitisfreien Spenderpool gewonnen. Trotzdem kann das Risiko der Übertragung einer Hepatitis bei der Injektion von Radiofibrinogen nicht vernachlässigt werden. Bei der großen Anzahl der bisher durchgeführten RFT ist jedoch in der Literatur noch kein Fall einer Hepatitis nach RFT beschrieben worden (49,80,84).

2.4.8.2 Meßgerät und Meßvorgang

Zur Messung der lokalen Jodaktivität wurde der "235 Isotope Localisation Monitor" der D.A. Pitman Ltd., Weybridge Surrey, England verwendet. Es handelt sich um ein tragbares, batteriebetriebenes Szintillations-Ratemeter mit einem beweglichen Kollimator, der das Natriumjodidkristall abschirmt. Beim Isotop ^{125}Jod zählt der Apparat je nach Wahl der Meßstufe 0 - 300 counts pro Sekunde (80,136).

Am Vortag der Operation wurde eine "Leermessung" durchgeführt, um festzustellen, ob irgendwelches andere radioaktive Material inkorporiert wurde (z.B. vorausgegangene nuklearmedizinische Untersuchungen) und um dem Patienten den Meßvorgang zu demonstrieren.

Im Gegensatz zu JUNG et al. (80) und KAKKAR (87) wurde das ^{125}Jod -Fibrinogen nicht präoperativ, sondern unmittelbar nach Beendigung des Eingriffes injiziert, um eine radioaktive Kontamination des Op-Traktes zu vermeiden.

Die erste Messung nach der Injektion des Radiopharmakons wurde frühestens nach 6 Stunden durchgeführt. Aufgrund der noch ungleichen Verteilung mit hohem intravasalen Anteil ^{125}Jod -Fibrinogen erhielt man bei Messung vor dieser Frist unverhältnismäßig hohe Meßwerte (36,187).

Zur Messung wurden die Patienten flach im Bett auf dem Rücken gelagert. Das Fußende des Bettes wurde ca. 15° höher gestellt, um durch Entleerung der Beinvenen insbesondere bei Varicosis eine bessere Beurteilung des Meßergebnisses zu ermöglichen (80).

Zum Meßvorgang:

Nach Prüfung der Einstellung am Gerät wird der Kollimator zuerst über der Schilddrüse aufgesetzt und hier die absolute Aktivität gemessen. Danach wird die Stelle der höchsten präkordialen Aktivität (4. ICR parasternal links) markiert und die Aktivität in counts pro Sekunde ermittelt. Nach Umschaltung auf die Prozentskala wird die lokale Jodaktivität über dem Herzen auf 100 % abgeglichen.

Die Aktivität über den Beinen kann dann als prozentualer Anteil der Präkordialaktivität gemessen werden.

An beiden Beinen werden 12 Meßpunkte festgelegt (Abb.1 -3):

- | | |
|--------------|---|
| Punkt 12 | in der medialen Knöchelgrube |
| Punkt 11 - 7 | entlang der medialen Schienbeinkante über der Wadenmuskulatur |
| Punkt 6 | in der Kniekehle |
| Punkt 5 - 1 | zwischen medialem Epicondylus femoris und Leiste, entlang dem Gefäßstrang |

Beim Messen wird die Meßsonde, die 5 cm breit ist, jeweils um eine Sondenbreite nach proximal versetzt. Bei durchschnittlichen Größenverhältnissen erhielt man damit ohne besondere zusätzliche Markierung eine der primären Festlegung (s.o.) entsprechende Verteilung der Meßpunkte.

2.4.8.3 Kriterien für die Diagnose einer TVT

Wird an einem der Meßpunkte ein gegenüber den benachbarten Punkten des gleichen Beines um 20 % (Präkordialaktivität) erhöhter Meßwert gefunden, so gilt dies als positiver Befund. Wird dieser Befund am nächsten Tag bestätigt, oder wird an einem der benachbarten Meßpunkte erhöhte Aktivität gemessen,

wird das Vorliegen einer TVT angenommen, sofern durch klinische Untersuchung eine andere Ursache für die Aktivitätsanreicherung, wie Ödem, Hämatom, entzündliche Reaktionen ausgeschlossen werden konnten ("falsch positiver" RFT).

Nach Stellung der Diagnose "TVT" im RFT wurden die klinischen Thrombosezeichen nach HOMANS (71), LOWENBERG (103), MOSES (119), RAMIREZ (141) und PRATT (138) täglich geprüft.

Auch ohne klinische Symptomatik wurde umgehend der Stationsarzt informiert und in der Regel eine Antikoagulation mit Heparin (20 - 40 000 IE) eingeleitet. Eine Phlebographie sollte nur durchgeführt werden, wenn sich aus dem phlebographischen Befund auch eventuell praktische Folgen (z.B. Thrombektomie) ergeben hätten.

2.4.8.4 Diagnose von Lungenembolien

Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes auf eine Lungenembolie hinweisende Symptome entwickelten, wurden weiteren elektrokardiographischen, röntgenologischen sowie laborchemischen Untersuchungen unterzogen. Mit diesen Methoden konnte bei keinem unserer Patienten eine Lungenembolie sicher nachgewiesen werden.

2.4.8.5 Dokumentation der RFT-Daten mit Beispielen

Im Meßprotokoll des RFT wurden folgende Daten festgehalten:

- Patienten-Nummer (die Patienten wurden konsekutiv, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit durchnummeriert)
- Name und Geschlecht
- Aktivität des ^{125}Jod -Fibrinogen am Tag der Injektion ("dose of fibrinogen")
- Chargennummer ("Batch No.")

- Datum der Injektion
- Datum der jeweiligen Messung
- Meßbereich, der für die jeweilige Messung am Gerät eingestellt war (300, 100, 30 counts p.s.)("Monitor scale")
- Absolute Aktivität im 4. ICR links ("Heartcount")
- Die prozentuell zur präkordialen Aktivität gemessenen Counts der 12 Meßpunkte an beiden Beinen
- Absolute Aktivität über beiden Schilddrüsenlappen

Bei positivem Ausfall des RFT wurden folgende weiteren Parameter festgehalten:

- Seite des Beines mit positivem RFT (linkes Bein, rechtes Bein)
- Lokalisation des Aktivitätsanstieges (Meßpunkte, Ober- Unterschenkel)
- Postoperativer Tag des erstmaligen Thrombosenachweises ("positiver RFT") (d.h. der Tag, an dem der erste erhöhte Meßwert auftritt, der 24 Stunden später zur sicheren Diagnose nach den geschilderten Kriterien führt)
- Ausdehnung der TVT (Anzahl der Meßpunkte mit signifikantem Aktivitätsanstieg entsprechend den geschilderten Kriterien)

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft den Verlauf der gemessenen ¹²⁵Jod-Aktivität an den Meßpunkten (Abb. 1 - 3).

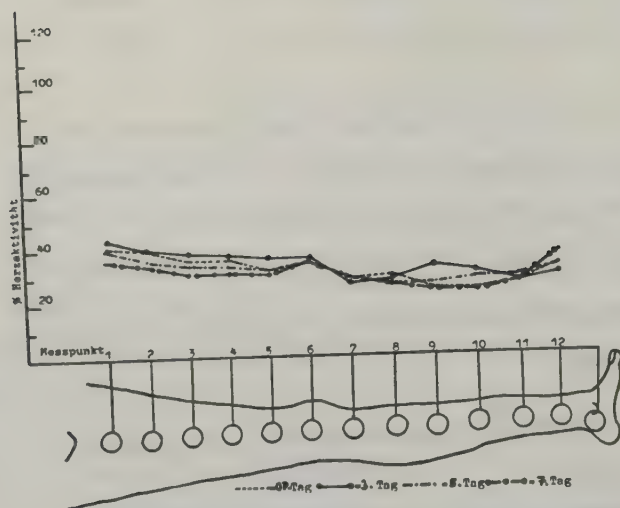


Abb.1: Patient Nr. 75 H.L. (62 J., ♀), Kontrollgruppe
 OP: Pyelolithotomie links
 Darstellung des Radiofibrinogentests am linken Bein (Op.-Tag, 3., 5., 7. postoperativer Tag).
 Die gemessenen ^{125}Jod -Aktivitäten schwanken nur gering um die am Op.-Tag gemessenen Werte. Kein Anhalt für Fibrinappositionen in den tiefen Bein-
 venen.

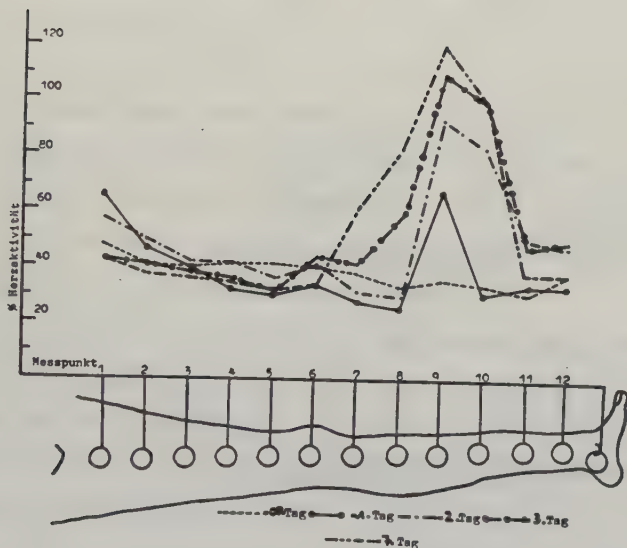


Abb. 2: Patient Nr. 132 W.J. (63 J., ♂), Heparin-Gruppe

OP: Prostataadenomektomie

Darstellung des Radiofibrinogentests am linken Bein

(Op.-Tag, 1., 2., 3., 7. postoperativer Tag). Am 1. postoperativen Tag Anstieg der ^{125}Jod -Aktivität um 50 % über Meßpunkt 9 (Wadenmitte). An den folgenden Tagen

weiterer Aktivitätsanstieg über Punkt 9, sowie Aktivitätsanstieg auch über den benachbarten Meßpunkten (wachsende tiefe Unterschenkelvenenthrombose). Der Patient erhält ab dem 3. postoperativen Tag $2 \times 10\,000$ IE Heparin-Na subcutan.

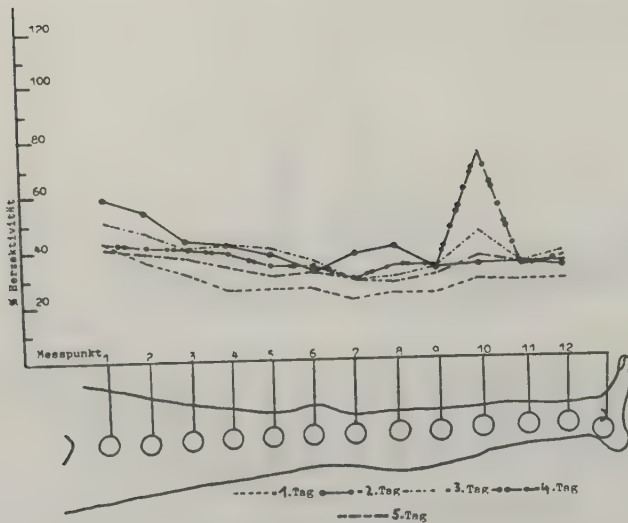


Abb.3: Patient Nr. 69 W.P. (79 J., ♂), HeparinGruppe
OP: Transurethrale Prostataresektion
Darstellung des Radiofibrinogentests am rechten Bein
(1., 2., 3., 4. und 5. postoperativer Tag). Am 3. post-
operativen Tag Anstieg der 125 Jod-Aktivität um 16 %
über Meßpunkt 10. Weiterer Anstieg am 4. postoperativen
Tag im Sinne einer TVT. Vom 5. bis 7. postoperativen
Tag wieder physiologischer Kurvenverlauf (Spontanlyse
einer TVT?). Der Patient erhält ab dem 4. postoperativen
Tag 2 x 10 000 IE Heparin subcutan.

2.4.9 Nachuntersuchung

Etwa 6 Monate nach Abschluß der klinischen Studie wurde an alle beteiligten Patienten ein Fragebogen geschickt (siehe Anlage 1). Es wurde nach Beschwerden, wie sie bei Venenerkrankungen bzw. postthrombotischen Zuständen an den unteren Extremitäten typisch sind, gefragt (Ödemneigung, Ulcera cruris, Auftreten von Varizen, Pigmentation, Induration). Ebenso wurde nach klinischen Zeichen einer Lungenembolie sowie vermehrtem Auftreten von Wadenkrämpfen gefragt.

Alle Patienten, bei welchen im Rahmen der Studie ein positiver RFT festgestellt wurde, sowie alle Patienten, die im Fragebogen Beschwerden oder Symptome, die auf ein postthrombotisches Syndrom hinweisen könnten, angegeben hatten, wurden gebeten sich einer ambulanten Nachuntersuchung zu unterziehen.

Bei dieser Nachuntersuchung wurde eine Zwischen-Anamnese und ein kompletter klinischer Venenstatus erhoben. Alle Patienten wurden gebeten sich einer Phlebographie zu unterziehen. Die Patienten wurden ausführlich über mögliche Nebenwirkungen und Gefahren dieser Untersuchung aufgeklärt. Es wurde ausdrücklich auf die Freiwilligkeit dieser Untersuchung hingewiesen. Die Phlebographie wurde dann an einem vereinbarten Termin von Prof. Dr. Pfeiffer (Chirurgische Universitätsklinik) in standardisierter Technik durchgeführt.

2.4.10 Statistische Berechnungen

Für alle erfaßten Daten wurden Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung ($\pm s$) und mittlerer Fehler des Mittelwertes ($\pm SEM$) berechnet.

Für den Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test, für den Vergleich zweier relativer Häufigkeiten der Chi-Quadrat-Test angewandt. Für Fallzahlen ≤ 30 wurde die Yates'sche Korrektur eingesetzt.

Die Berechnungen erfolgten nach Übertragung und Verschlüsselung der Daten auf Lochkarten im Institut für Balneologie der Universität München mit Beratung und Unterstützung durch Herrn Dr. Kleinschmitt.

2.5. Vergleichbarkeit der Gruppen

Um relevante Aussagen über die Wirksamkeit der angewandten TVT-Prophylaxe treffen zu können, müssen die beiden untersuchten Gruppen (Kontroll-, Heparin-Gruppe) in möglichst vielen Merkmalen vergleichbar sein.

Besonderes Gewicht für die Vergleichbarkeit der Gruppen haben dabei

- die Verteilung und die Art der operativen Eingriffe
- die Verteilung der Thromboserisikofaktoren

Im Folgenden sind die am Patienten erhobenen Daten in beiden Gruppen gegenübergestellt. Wenn der statistische Vergleich signifikante Unterschiede erbrachte, wird darauf eingegangen.

		Kontrolle n = 76	Heparin n = 74	Statistische Verteilung		
Geschlecht	männlich	60	57	n.s.		
	weiblich	16	17			
Alter (Jahre)	40 - 50	14	9	n.s.		
	51 - 60	15	15			
	61 - 70	25	29			
	71 - 80	17	16			
	81 - 90	4	5			
	> 90	1	0			
Übergewicht (n. Broca)		21	22	n.s.		
Blutgruppen- verteilung		Rh +	Rh -	Rh +	Rh -	n.s.
	A	20	7	29	9	
	B	8	1	7	1	
	O	34	2	20	3	
	AB	2	2	4	1	

Tab. 5: Wie aus der tabellarischen Aufstellung ersichtlich ist, ergeben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechts- und Altersverteilung. Auch übergewichtige Patienten (Definition siehe Seite 28) und die Blutgruppenmerkmale sind gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt.

		Kontrolle n = 76	Heparin n = 74	Statistische Verteilung
Varicosis	leicht	12	18	n.s.
	mittel	24	19	
	schwer	10	9	
Thrombo-embolische Erkrankungen	TVT	5	7	n.s.
	LE	1	4	
Cardio-vaskuläre Erkrankungen		32	30	n.s.
Diabetes mellitus		15	12	n.s.
Bakteriurie $> 10^5/\text{ml}$		23	30	n.s.
Maligne Erkrankung		28	21	n.s.
Operative Eingriffe 3 Monate präop.	benigne	6	5	n.s.
	maligne	2	2	

Tab. 6: Eine homogene Verteilung auf beide Gruppen ergibt sich auch für die weiteren präoperativ erhobenen Daten wie Varicosis (eingeteilt in die Grade "leicht", "mittel" und "schwer" anlässlich der Aufnahmeuntersuchung), Thrombose oder Embolie in der Anamnese, cardio-vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Bakteriurie präoperativ ($>10^5$ Keime/ml), maligne Erkrankung und Operationen in den letzten 3 Monaten.

Besonders hervorzuheben ist, daß die Faktoren, die eventuell ein erhöhtes TVT-Risiko darstellen, wie Alter >60 Jahr, Übergewicht, Varicosis, Thromboembolieanamnese, maligne Erkrankung in beiden Gruppen gleichmäßig vertreten sind.

Verteilung der op.Eingriffe in den
Testgruppen

	Kontrollgruppe n = 76	Heparin-Gruppe n = 74
<u>"Offene"Operationen</u>	43	40
Abd.Tumornephrektomie	7	5
Tumorausschälung bei Einzelniere	-	1
Op. an der Niere (Entsteinung,Nephrotomie,Nephrektomie)	15	12
Op. am Harnleiter	4	1
Prostataadenomektomie	5	3
Radikale Prostatektomie	1	-
Supravesikale Harnableitung	8	12
Sonstige (z.B.Marshall Marchetti, Blasendivertikelabtragung,Lymphadenektomie)	3	6
<u>Transurethrale Operationen</u>	33	34
TUR-Prostata (Ca)	26 (7)	12 (E)
TUR-Pfele (nur Ca)	7	2

Tab.7: Offene und transurethrale Operationen sind in beiden Gruppen gleich repräsentiert. Die offenen Operationen sind ebenfalls homogen verteilt. Auffallend ist ein häufigeres Vorkommen von supravesikalen Harnableitungen in der Heparin-Gruppe. Dies sind Operationen von langer Dauer, was ein höheres TVT-Risiko in der Heparin-Gruppe bedeutet (siehe Erläuterung Abb. 6).

In den folgenden Abbildungen sind die Daten, die die Operation betreffen in beiden Gruppen gegenübergestellt. Es werden nur Daten berücksichtigt, auf die die angewandte TVT-Prophylaxe keinen Einfluß hat.

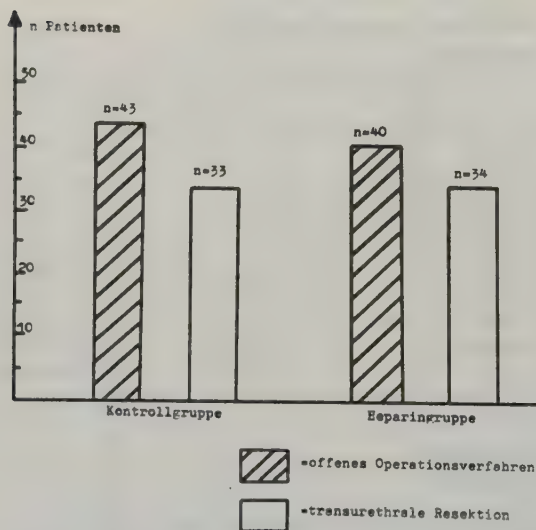


Abb. 4: Wie schon aus Tabelle 7 ersichtlich, sind offene und transurethrale Operationsverfahren in beiden Gruppen in fast identischer Häufigkeit vertreten.

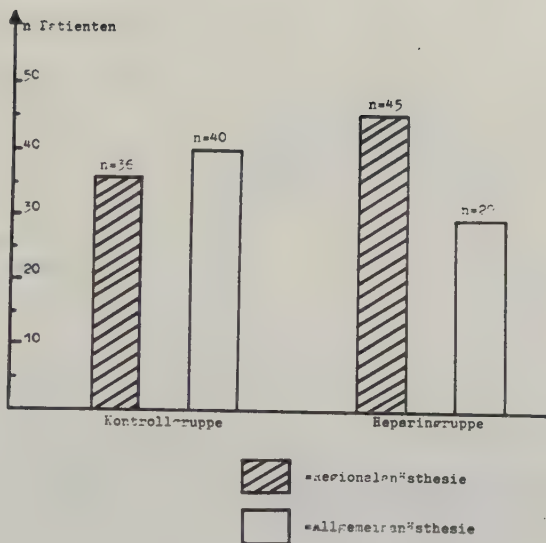


Abb. 5: Das Anästhesieverfahren unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Dennoch fällt auf, daß in der Heparinerguppe häufiger ein regionales Anästhesieverfahren angewendet wurde. Daß bei diesen Patienten die Heparinprophylaxe intraoperativ nicht wirksam war (siehe Seite 26), muß als gegeben hingenommen werden und soll später diskutiert werden.

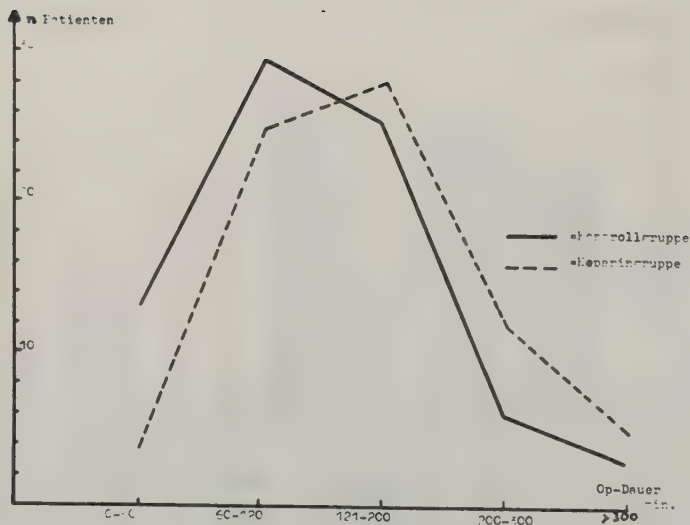


Abb. 6: Die Operationsdauer zeigt eine Verschiebung in der Heparin-Gruppe zu längeren Op-Zeiten. Es finden sich hier Op-Zeiten von mehr als 2 Stunden in einer Häufigkeit von 60,8 %, wohingegen in der Kontrollgruppe nur 44,7 % der Operationen mehr als 2 Stunden dauerten. Der Unterschied beträgt 16,1 % und ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Thrombose-
risikofaktoren und die Daten, auf die die angewandte TVT-
Prophylaxe keinen Einfluß hat, mit zwei Einschränkungen in
beiden Gruppen homogen verteilt sind:

1. Findet sich in der Heparin-Gruppe eine Verschiebung
zugunsten der Regionalanästhesie. Da bei diesen
Patienten die Thromboseprophylaxe intraoperativ
nicht wirksam war (siehe Seite 26), muß dieser
Unterschied, auch wenn er nicht im Signifikanzbereich
liegt ($p < 0,1$), später berücksichtigt werden.
2. Finden sich in der Heparin-Gruppe signifikant längere
Operationszeiten. Dies ist nicht etwa durch Heparin-
wirkung (verstärkte Blutungsneigung), sondern durch
eine Häufung von größeren Eingriffen (supravesikale
Harnableitung) in dieser Gruppe bedingt.

3.0. Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen nach uro- logischen Operationen ohne medikamentöse Prophylaxe

3.1. Globale Inzidenz

Zunächst soll festgestellt werden, wie hoch das Risiko, eine
TVT zu entwickeln nach urologischen Operationen ist (Tab. 8).
Anschließend wird bei den Patienten der Kontrollgruppe die
Abhängigkeit von Risikofaktoren, Auftreten und Lokalisation
der TVT untersucht.

	Gesamt n = 76	offene Op. n = 43	TUR Prostata + Blase n = 33
TVT (n)	22	12	10
TVT (%)	28,9	27,9	30,3

Tab. 8: Globale Inzidenz postoperativer TVT bei Patienten ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe

Wie Tabelle 8 zeigt, findet sich in unserem Krankengut eine Inzidenz von postoperativen TVT um 28,9 %. Die Häufigkeit von TVT liegt bei transurethralen Operationen mit 30,3 % höher als bei offenen Operationen (27,9 %). Die meisten Autoren, die die TVT-Inzidenz nach urologischen Operationen untersucht haben, berichten über eine wesentlich niedrigere TVT-Rate bei transurethralen Resektionen auch ohne medikamentöse Prophylaxe (65,129,186). Nur SINCLAIR (164) fand eine TVT-Inzidenz von 33,0 % in der Kontrollgruppe.

Bei den offenen Operationen berichten die meisten Autoren über eine TVT-Inzidenz von ca 40 % (11,65,97,113,129,164). Bei diesen sind verhältnismäßig viele Prostataadenomektomien berücksichtigt. Studien die alle offenen urologischen Operationen beinhalten (26,127,152) finden Inzidenzwerte bei knapp 30 %.

3.1.1 Abhängigkeit der TVT-Inzidenz von Risikofaktoren

Um eventuell vorhandene Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen TVT festzustellen, wurden in Tabelle 9 die positiven RFT bei Patienten mit und ohne die einzelnen Risikofaktoren gegenübergestellt.

Risikofaktor	pos.RFT bei Pat. mit Risikofaktor	pos.RFT bei Pat. ohne Risikofaktor	Grenzwert
<u>Varicozis</u> (mittel,schwer)	18/46 (39,1%)	4/30 (13,3%)	$p < 0,001$
<u>Thromboembolie- anamnese</u>	4/6 (66,6%)	18/70 (25,7%)	$p < 0,002$
<u>Alter</u> > 60Jahre	17/47 (36,1%)	5/29 (17,2%)	$p < 0,01$
weibl.Geschlecht	5/16 (31,2%)	17/60 (28,3%)	n.s.
offene Operation	12/43 (27,9%)	10/33 (30,3%)	n.s.
Op. in den letzten 3 Monaten	3/8 (37,5%)	19/68 (27,9%)	n.s.
Diabetes mell.	5/15 (33,3%)	17/61 (27,8%)	n.s.
sign.Barnwegs- infekt	7/23 (30,4%)	15/53 (28,3%)	n.s.
<u>Cardiovaskuläre Erkrankungen</u>	12/32 (37,5%)	10/44 (22,7%)	$p < 0,01$
maligne Erkrank- ung	10/28 (35,7%)	12/48 (25 %)	$p < 0,2$
Übergewicht	5/21 (23,8%)	17/55 (30,9%)	n.s.
<u>Op.-Dauer</u> über 2 Std.	12/34 (35,3%)	10/42 (23,8%)	$p < 0,02$
<u>Blutverlust</u> > 1 L.	8/15 (53,3%)	14/61 (22,9%)	$p < 0,001$
<u>Bluttransfusionen</u> intra+postop. > 4 Transfus.	8/14 (57,3%)	14/62 (22,5%)	$p < 0,001$
<u>Rb-Abfall</u> > 4g	10/16 (62,5%)	12/60 (20 %)	$p < 0,001$

Tab. 9: Positiver Radiofibrinogentest (RFT) nach urologischen Operationen in Abhängigkeit von Thromboserisikofaktoren (76 Pat. ohne medikamentöse Prophylaxe)

Statistisch signifikant häufiger ($p < 0,001$) traten TVT bei Operationen mit großem Blutverlust (> 1 Liter) auf. Dies trifft auch für die Parameter zu, die direkt mit einem großen Blutverlust korreliert sind (mehr als 4 Bluttransfusionen, Hb-Abfall $> 4g\%$). Ganz eindeutig ist auch die Erhöhung der TVT-Inzidenz bei Kranken mit Varicosis und Thromboembolieranamnese.

Deutliche, aber statistisch nicht signifikante Unterschiede wurden für Kranke mit Alter über 60 Jahren, maligne Grunderkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen gefunden. Eine längere Operationsdauer scheint das TVT-Risiko ebenfalls zu erhöhen.

Keinen Einfluß auf die TVT-Inzidenz haben das Operationsverfahren, weibliches Geschlecht, Übergewicht. Auch das Vorliegen eines Harnwegsinfektes, Diabetes mellitus und eine Voroperation erhöhen das TVT-Risiko nicht.

Eine Häufung postoperativer TVT bei Patienten mit Blutgruppe A wie sie in der Literatur (77) beschrieben ist, konnte in unserem Krankengut ebenfalls nicht festgestellt werden (siehe Tab. 10).

Blutgruppe	n	TVT	%
A	27	9	33,3
B	9	2	22,2
O	36	11	30,5
AB	4	0	0

Tab. 10: Beziehung zwischen Blutgruppe und TVT-Inzidenz

3.1.2 Zeitliches Auftreten postoperativer tiefer Venenthrombosen

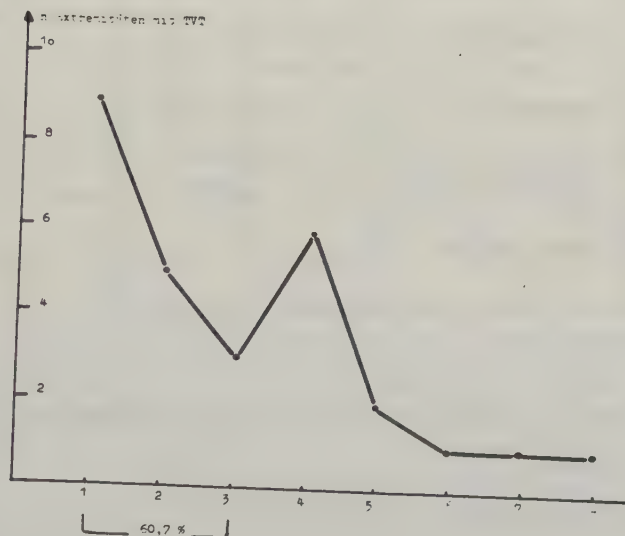


Abb. 7: Zeitliches Auftreten der TVT graphisch dargestellt.
(Zeitpunkt der sicheren Diagnose) 60,7 % der TVT
treten innerhalb der ersten 3 Tage postoperativ auf.

3.1.3 Lokalisation, Ausdehnung und klinische Manifestation

Die Seitenverteilung der TVT zeigt Tabelle 11. Es findet sich eine geringe Bevorzugung des linken Beines, beidseitige TVT kommen in 27,2 % vor.

	n	%
linkes Bein	9	40,9
rechtes Bein	7	31,8
beidseits	6	27,2
Patienten mit TVT	22	100
Beine mit TVT	28	

Tab. 11: Seitenlokalisation der TVT ohne medikamentöse Prophylaxe

Aktivitätsanstieg	n	%
über 1 Meßpunkt	15	53,5
über 2 Meßpunkten	9	32,2
über 3 Meßpunkten	3	10,7
über > 3 Meßpunkten	1	3,6

Tab. 12: n = Extremitäten mit positivem RFT
Ausdehnung der TVT im RFT

Primäre Lokalisation der TVT am Bein

Ganz eindeutig bevorzugt wurden die positiven RFT im Unterschenkelbereich (92,85 % über den Meßpunkten 7 - 12) mit deutlichem Gipfel über den Meßpunkten 8 und 9 (Wadenmitte) gemessen. 27 % dieser Thrombosen zeigten eine sekundäre Ausdehnung bis in die Kniekehle (V.poplitea). Primär in der Poplitealregion wurde keine TVT nachgewiesen, primäre Oberschenkelthrombosen wurden zweimal (7,14 %) festgestellt.

Klinische Manifestation der TVT

Klinische Krankheitssymptome einer im RFT nachgewiesenen TVT zeigten 4 Patienten (18,2 %). Die klinische Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie wurde bei 3 Patienten (13,6 %) gestellt.

3.2.0 Einfluß der medikamentösen Thromboseprophylaxe auf die postoperative TVT-Inzidenz

3.2.1 Globale Inzidenz postoperativer TVT und klinische Manifestation

	Kontroll- gruppe n = 76	Heparin- gruppe n = 74
TVT (n)	22	23
TVT (%)	28,9	31,1

Tab. 13: Inzidenz tiefer Venenthrombosen in Kontroll- und Prophylaxegruppe

Das wichtigste Ziel der Studie war zu prüfen, ob eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit 2 x 5000 IE Heparin-Natrium die postoperative Thromboseinzidenz senken kann. Wie Tabelle 13 zeigt, liegt die TVT-Inzidenz in der Heparin-Gruppe mit 31,1 % sogar etwas höher als in der Kontrollgruppe (28,9 %). Von den 23 Thrombosen in der Heparin-Gruppe zeigten 3 (Kontrollgruppe 4) klinische Manifestationen. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht.

3.2.2 Detailanalyse der Thrombosen

3.2.2.1 Zeitliches Auftreten der TVT

Wie Abbildung 8 zeigt, verhält sich das zeitliche postoperative Auftreten der TVT in Kontroll- und Prophylaxegruppe ähnlich. Ein Großteil der Thrombosen tritt bis zum 3. postoperativen Tag auf. Der nochmalige Anstieg am 4. postoperativen Tag fehlt in der Heparin-Gruppe.

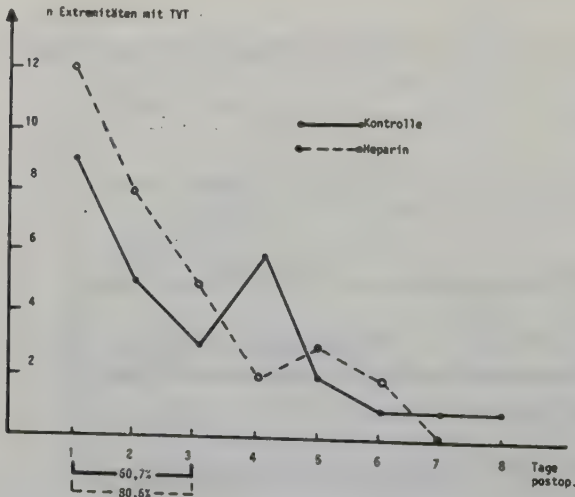


Abb.8 : Postoperatives Auftreten der TVT in Kontroll- und Heparin-Gruppe

3.2.2.2 Seitenlokalisation der TVT in Kontroll- und Heparin-Gruppe

	Kontrollgruppe		Heparin-Gruppe	
	n	%	n	%
linkes Bein	9	40,9	8	34,7
rechtes Bein	7	31,8	7	30,4
beidseits	6	27,2	8	34,7
Patienten mit TVT	22	100	23	100
Beine mit TVT	28		31	

Tab. 14

Das Verteilungsmuster der TVT an den Beinen in Heparin- und Kontrollgruppe zeigt keine signifikanten Unterschiede.

3.2.2.3 Ausdehnung der TVT (Anzahl der Meßpunkte mit signifikantem Aktivitätsanstieg) für beide Gruppen

Aktivitätsanstieg	Kontrollgruppe		Heparin-Gruppe	
	n	%	n	%
über 1 Meßpunkt	15	53,5	12	38,7
über 2 Meßpunkten	9	32,15	10	32,2
über 3 Meßpunkten	3	10,7	3	9,7
über > 3 Meßpunkten	1	3,57	6	19,3

Tab. 15

Es fällt auf, daß in der Heparin-Gruppe mehr Thrombosen zu verzeichnen sind, die sich über mehr als 3 Meßpunkte erstrecken. Es handelt sich bei diesen 6 Patienten um 3 langdauernde Tumornephrektomien mit großem Blutverlust, 1 Patienten mit Prostataadenomektomie und 2 Patienten mit unkomplizierter transurethraler Prostataresektion. Die Häufung ausgedehnter TVT in der Heparin-Gruppe ist wahrscheinlich Folge der schon auf Seite 57 festgestellten höheren TVT-Risikos in der Heparin-Gruppe.

3.2.2.4 TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Art und Dauer des operativen Eingriffs

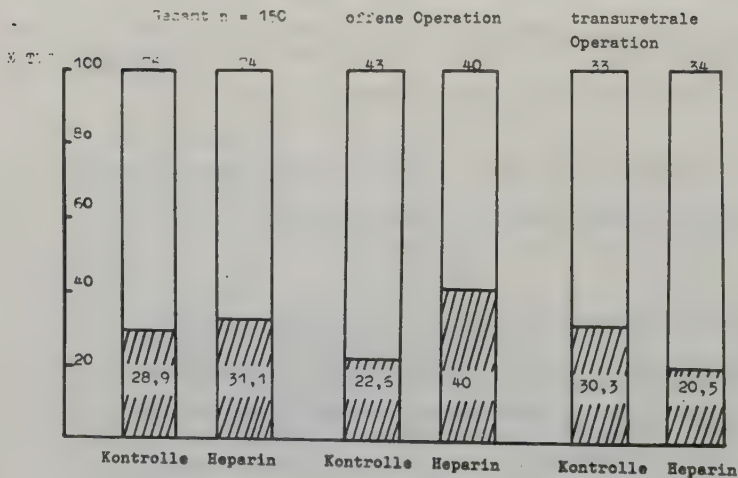


Abb. 9: TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von der Art der Operation

Die TVT-Inzidenz in der Kontrollgruppe zeigt für offene Operationen und transurethrale Resektionen annähernd gleiche Werte. In der Heparin-Gruppe liegt die TVT-Inzidenz bei offenen Operationen bei 40 %, bei transurethralen Operationen bei 20 %. Da die ungleiche Verteilung der Thromboseerisikofaktoren nur die offenen Operationen betrifft (siehe Seite 57), ist dieser Unterschied mit dem höheren TVT-Risiko in der Heparin-Gruppe bei offenen Operationen erklärt.

Auch die folgende Abbildung 10, die die TVT-Rate in Abhängigkeit von der Operationsdauer darstellt, zeigt dementsprechend ein hohes Thrombosaufkommen in der Heparin-Gruppe bei einer Operationsdauer über 2 Stunden. Insgesamt betrachtet, fällt die deutliche Verminderung der TVT-Inzidenz bei transurethralen Operationen in der Heparin-Gruppe auf, sodaß hier eventuell eine (wenn auch nicht signifikante) thromboseprophylaktische Wirkung von Heparin bei Operationen die weniger als 2 Stunden dauern, zu verzeichnen ist.

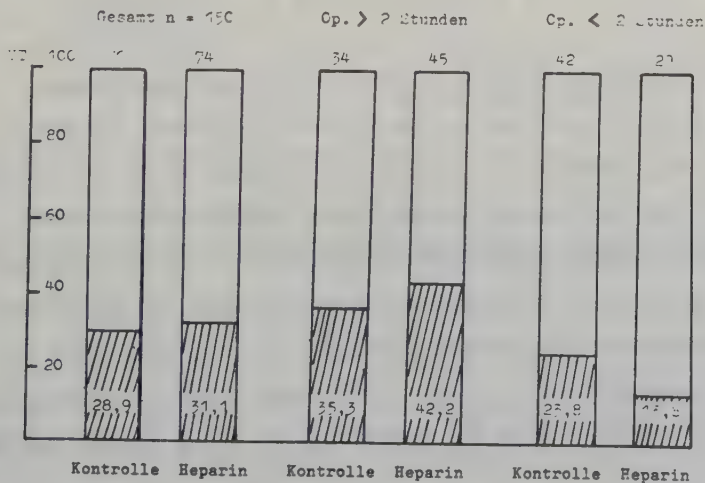


Abb.10 : TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von der Operationsdauer

3.2.2.5 TVT-Inzidenz in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren

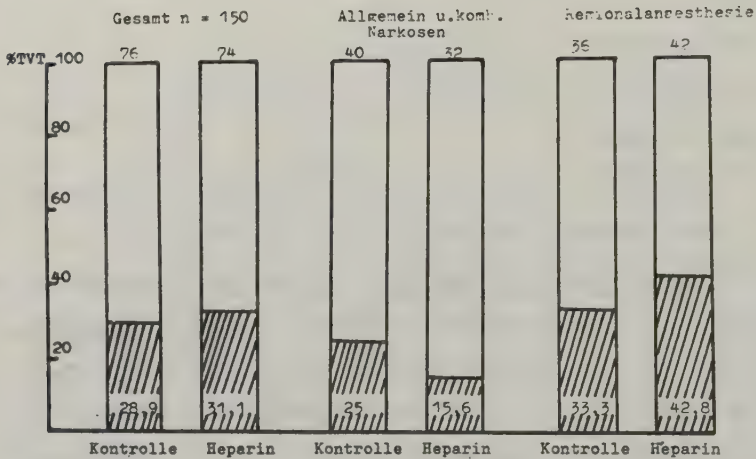


Abb. 11: TVT-Inzidenz in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren

Eine Analyse der Abbildung 11 zeigt, daß TVT häufiger (wenn auch nicht signifikant) bei Patienten mit regionaler Anästhesie auftreten. Dies wurde von anderen Autoren bisher nicht berichtet, könnte aber partiell seine Ursache in der anästhesiebedingten, über mehreren Stunden anhaltenden Erschlaffung- und Bewegungsunfähigkeit der unteren Extremitäten haben. Da aber bei Patienten mit Regionalanästhesie erst postoperativ mit der Thromboseprophylaxe begonnen wurde, liegt hierin wahrscheinlich die Ursache dafür, daß die TVT-Rate in der HeparinGruppe nicht gesenkt werden konnte.

3.2.2.6 TVT-Inzidenz bei Eingriffen an der Prostata

Einen Vergleich der TVT-Rate bei Eingriffen an der Prostata zeigt Tabelle 16. Wie schon erwähnt, geben einige Autoren die TVT-Inzidenz bei transurethralen Operationen zwischen 10 und 15 % an (65,129,186). In unserem Krankengut konnte bei schon hoher TVT-Inzidenz in der Kontrollgruppe nur eine tendenzielle Verminderung der TVT-Rate in der Heparingruppe erreicht werden. Prostataadenomektomien sind in unserem Krankengut zu selten vertreten, um Schlußfolgerungen ziehen zu können.

	Kontrolle n = 32	Heparin n = 35
TUR- Prostata n/TVT	26 / 8 (30,8%)	32 / 7 (21,8%)
Prostata- adenomektomie n/TVT	6 / 3	3 / 1

Tab. 16: TVT-Inzidenz bei Operationen an der Prostata

3.2.3 Analyse des intra- und postoperativen Blutverlustes

3.2.3.1 Intraoperativer Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust ist aus Abbildung 12 zu ersehen. Der Anteil von Patienten mit einem Blutverlust zwischen 500 und 1500ml ist in der Heparingruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe. Die TVT-Inzidenz zeigt wie bei der Kontrollgruppe (siehe

Tab. 9) signifikant höhere Werte auch in der Heparin-Gruppe, wenn der Blutverlust mehr als 1 Liter beträgt. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, wie aus Abbildung 13 ersichtlich ist, nicht.

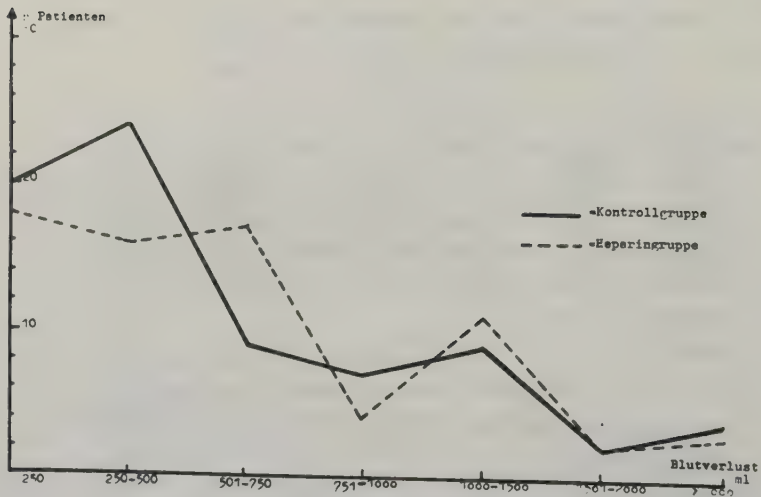


Abb. 12: Intraoperativer Blutverlust in Kontroll- und Heparin-Gruppe

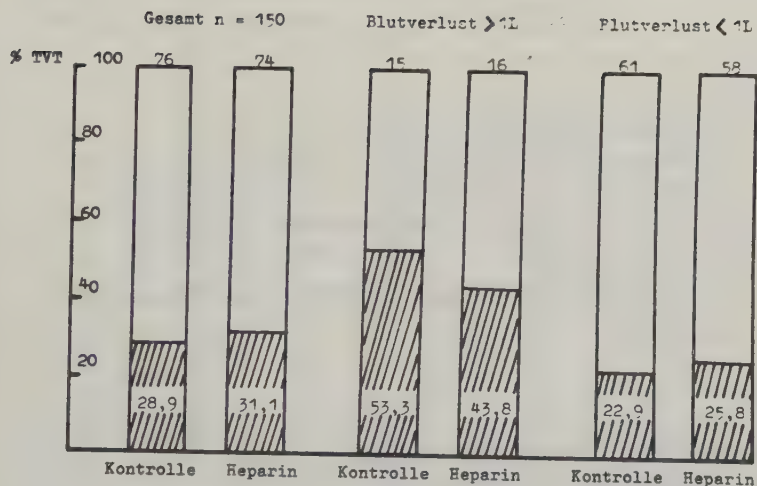


Abb. 13: TVT-Inzidenz in Abhängigkeit vom intraoperativen Blutverlust

3.2.3.2 Detailanalyse des intraoperativen Blutverlustes bei transurethralen Prostataresektionen

Der intraoperative Blutverlust läßt sich bei transurethraler Prostataresektion durch Messung der Haemiglobincyanidextinktion im Spülwasser bestimmen (108). Nebenwirkungen im Sinne einer vermehrten Blutungsneigung bei der Heparinprophylaxe lassen sich damit relativ exakt feststellen.

	Kontrolle	Heparin
n	26	32
$\bar{x}$ (ml)	940,8	605,4
$\pm s$	827,0	457,7

Tab. 17: Intraoperativer Blutverlust bei transurethralen
Prostatarsektionen

Die Analyse der Tabelle 17 zeigt, daß der intraoperative Blutverlust in der HeparinGruppe niedriger liegt als in der KontrollGruppe. Der höhere Blutverlust in der KontrollGruppe ist durch einige Resektionen mit besonders hohem Blutverlust (bis 1500ml) bedingt. Dazu muß gesagt werden, daß transurethrale Operationen sehr häufig in Regionalanästhesie durchgeführt werden und die Patienten der HeparinGruppe dabei präoperativ kein Heparin erhalten hatten.

3.2.3.3 Postoperativer Blutverlust

Der postoperative Blutverlust setzt sich, wie auf Seite 29 erläutert, aus folgenden Parametern zusammen.

- Anzahl der transfundierten Bluteinheiten $\hat{=}$ 500ml

Anzahl der postop.transfundierten Einheiten ($\hat{=}$ 500 ml Blut)	Kontrolle n = 76	Heparin n = 74
0	68,4 %	60,8 %
bis 2	23,7 %	32,7 %
>2	7,9 %	6,8 %

Tab. 18

- Maximaler Haemoglobinabfall bis zum 3. postoperativen Tag (gemessen am Ausgangs-Hb-Wert)

Maximaler Hb-Abfall postoperativ	Kontrolle n = 76	Heparin n = 74
bis 2g%	28,9 %	27 %
2,1- 4g%	50,0 %	47,3 %
>4g%	21,1 %	25,7 %

Tab. 19

- Dauer der postoperativen Makrohaematurie

Dauer der postoperativen Makrohaematurie	Kontrolle n = 64	Heparin n = 64
bis 2 Tage	60,9 %	64,0 %
3 - 5 Tage	32,8 %	34,3 %
>5 Tage	6,25%	1,56%

Tab. 20

Auch beim postoperativen Blutverlust finden sich, wie aus den drei vorhergehenden Tabellen hervorgeht, keine signifikanten Unterschiede, die auf den Effekt von 2 x 5000 IE Heparin-Na zurückgeführt werden könnten. Dabei muß nochmals erwähnt werden, daß ein Patient der Heparin-Gruppe wegen starker intraoperativen Blutung nach Gabe von Protaminsulfat aus der Studie ausgeschlossen werden mußte (siehe Seite 24).

3.2.4 Postoperative Wundheilungsstörungen und Nachblutungen

Wie aus Tabelle 21 hervorgeht, sind postoperative Komplikationen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig. Ein vermehrtes Auftreten von Blutungskomplikationen ist nicht feststellbar.

Art der Wundheilungs- störung	Kontrolle n = 76	Heparin n = 74
Wundhaematom (→ Wundspreizung)	0	2
Wundhaematom (→ operative Revision)	1	0
Wundserom (infiziert) (→ Wundspreizung)	9	9
Wundserom (infiziert) (→ operative Revision)	1	0
Nachblutung nach TUR (Wiedereinlegen des DK)	6	3

Tab. 21: Wundheilungsstörungen und Nachblutungen

3.2.5 Postoperative Lungenembolieinzidenz

Während der Studie wurde der Nachweis von Lungenembolien nur klinisch, mit Röntgen-Thoraxaufnahme und EKG geführt. Eine sichere Diagnose mittels Lungenperfusionsszintigramm oder pulmonaler Angiographie war nicht möglich. Die gefundene Inzidenz ist in beiden Gruppen identisch, wobei nur bei einem Patienten der Kontrollgruppe die Lungenembolie autoptisch gesichert werden konnte.

	Kontrolle n = 76	Heparin n = 74
Lungenembolie (klin. Definition)	3* (3,9 %)	3 (4,0 %)

* Exitus letalis 4 Wochen postoperativ
(autoptisch gesichert)

Tab. 22: Postoperative Lungenembolieinzidenz.

3.3. Fragebogenumfrage und Nachuntersuchung

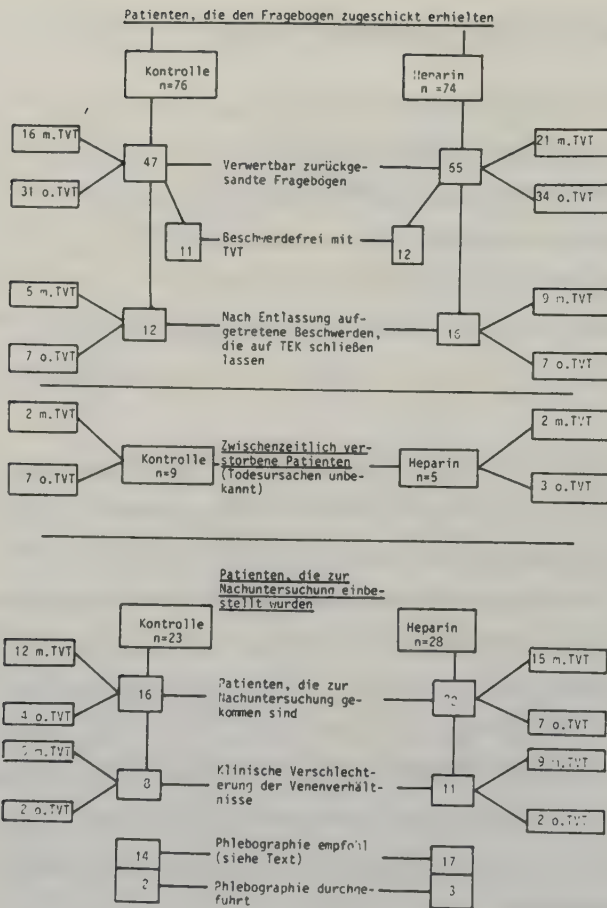
Sechs Monate nach Abschluß der Untersuchungen wurde Ende November und im Dezember 1977 an alle in der Studie untersuchten Patienten ein Fragebogen (Anlage 1) verschickt.

In diesem Fragebogen wurde in leicht verständlicher Form nach Thromboembolischen Komplikationen gefragt.

Es sollte geklärt werden, inwieweit die während des Testes festgestellten, meist klinisch stummen TVT später Beschwerden verursachen.

Alle Patienten, die im Fragebogen Beschwerden äußerten und alle Patienten, die im Test TVT positiv waren, wurden zu einer Nachuntersuchung einbestellt.

Bei dieser Nachuntersuchung wurde eine genaue Zwischenanamnese erhoben und klinisch untersucht, ob es sich bei den Beschwerden um TVT-Folgezustände handeln könnte. Allen Patienten mit positivem RFT und den Patienten, die zwar keinen positiven RFT, aber doch klinisch eine Verschlechterung des Venenstatus boten, wurde eine Phlebographie vorgeschlagen. Nach Aufklärung über dieses Untersuchungsverfahren waren jedoch nur sehr wenige Patienten mit einer Phlebographie einverstanden.



Tab. 23: Tabellarische Übersicht über die Nachuntersuchung

Eine Phlebographie wurde durchgeführt bei 2 Patienten der Kontrollgruppe, wobei einer "TVT-positiv" war und bei 3 Patienten der Heparin-Gruppe, wobei alle 3 Patienten "TVT-positiv" waren. Nur bei einem der Patienten bei denen eine Phlebographie durchgeführt wurde (Pat. Nr. 138 Heparin-Gruppe) konnte man eine Beziehung

zwischen positivem RFT und dem jetzigen phlebographischen Befund herstellen. Bei den anderen Fällen war eine Beurteilung wegen schon vorbestehendem postthrombotischem Syndrom nicht eindeutig möglich.

Zusammenfassung:

Zur Nachuntersuchung wurden alle Patienten mit positivem RFT und alle Patienten, die im Fragebogen charakteristische Beschwerden angegeben, jedoch einen negativen RFT hatten, eingeladen. Von den Patienten mit positivem RFT kamen 15 von 23 (65 %) der Heparin-Gruppe und 12 von 22 (54 %) der Kontroll-Gruppe. Von den Patienten mit negativem RFT, aber charakteristischen Beschwerden kamen alle 7 aus der Heparin-Gruppe und 4 von 7 (57 %) aus der Kontroll-Gruppe. Nur bei 5 Patienten konnte eine Phlebographie durchgeführt werden, wobei nur bei 1 Patienten eine Beziehung zum positiven RFT hergestellt werden konnte.

Die Todesursachen der zwischenzeitlich verstorbenen Patienten konnten nicht ermittelt werden. Bei einem Patienten (Heparin-Gruppe Pat. Nr. 021) ist bekannt, daß er 3 Wochen postoperativ, nach Entlassung aus einem anderen Krankenhaus ganz plötzlich verstorben sei. Ob eine fulminante Lungenembolie den Tod verursacht hat, bleibt unklar. Dieser Patient hatte einen negativen RFT. Nur 1 Patient (Nr. 046 Kontroll-Gruppe) ohne TVT-Nachweis wurde obduziert. Er verstarb, nach Entlassung aus der Urologischen Klinik, München in einem anderen Krankenhaus ca. 6 Wochen später. Bei ihm wurden kleinere embolisch verschleppte Thromben in der Lunge gefunden.

Da bei unserer Nachuntersuchung zur Absicherung der anamnestischen und klinischen Befunde, die objektiven phlebographischen Befunde meist fehlen, können aus dem Ergebnis der Untersuchung keine sehr weitgehenden Schlüsse gezogen werden.

4. Zusammenfassende Kurzdarstellung der wichtigsten Ergebnisse

1. Die globale Inzidenz postoperativer tiefer Beinvenenthrombosen bei urologischen Kranken liegt ohne medikamentöse Prophylaxe bei 28,9 %.
2. Die Thromboseinzidenz nach transurethralen Resektionen liegt mit 30,3 % genauso hoch, wie nach offenen Operationen (27,9 %).
3. Als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer tiefer Beinvenenthrombosen wurde ein Blutverlust von mehr als 1 Liter gefunden. Auch eine bestehende Varicosis der unteren Extremitäten und eine Thrombolieanamnese erhöhen das TVT-Risiko signifikant. Die Dauer der Operation und kardio-vaskuläre Erkrankungen sind weitere bedeutsame Risikofaktoren.
4. Knapp zwei Drittel der TVT treten bis zum 3. postoperativen Tag auf.
5. Über 90 % der postoperativen TVT treten im Unterschenkel und hier bevorzugt in der Wadenmitte auf. Mehr als 50 % der TVT bleiben auf einen Meßpunkt lokalisiert.
6. Nur 18,2 % der im RFT nachgewiesenen Thrombosen zeigten klinische Manifestationen.
7. Nach klinischer Definition treten in 13,6 % der Fälle mit

positivem RFT Lungenembolien auf.

8. Die Thromboseprophylaxe mit 2 x 5000 IE Heparin-Na subcutan zeigt bei globaler Betrachtung keine Wirksamkeit.
9. Die Thrombosen in Kontroll- und Prophylaxegruppe zeigten hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens und ihres Verteilungsmusters an den Beinen keine wesentlichen Unterschiede.
10. In der HeparinGruppe wurde eine TVT-Rate bei offenen Operationen von 40 %, bei transurethralen Operationen von 20,5 % gefunden. Der gleiche Trend findet sich bei der Operationsdauer (HeparinGruppe: Op. 2 Stunden 42,2 %, Op. 2 Stunden 13,8 %). Dieser Unterschied kann mit dem höheren TVT-Risiko in der HeparinGruppe erklärt werden (mehr lang dauernde offene Operationen). Ob bei der noch deutlichen Verminderung der TVT-Inzidenz bei transurethralen Operationen und dem Kollektiv kürzer dauernder Operationen insgesamt ein thromboseprophylaktischer Effekt der Pharmakoprophylaxe zum Tragen kommt, muß angesichts der ungleichen Risikoverteilung offen bleiben.
11. Auffällig ist die höhere TVT-Inzidenz bei regionalen Anästhesieverfahren. Da bei Patienten der HeparinGruppe die Prophylaxe erst postoperativ begonnen wurde und der Trend in der Kontrollgruppe ähnlich ist, könnte gefolgert werden, daß die Regionalanästhesie eventuell ein höheres TVT-Risiko beinhaltet. Vor allem gibt dieser Sachverhalt aber einen Hinweis auf die Notwendigkeit des präoperativen Beginns der Pharmakoprophylaxe.

12. Die TVT-Inzidenz nach transurethraler Prostataresektion ließ sich durch die Heparinprophylaxe nicht signifikant senken. Die Anzahl der Prostataadenomektomien ist zu klein um eine Aussage über die Effektivität der Prophylaxe zuzulassen. Bei nur sechs Prostataadenomektomien in der Kontrollgruppe wurde eine TVT-Inzidenz von 50 % gefunden.
13. Weder bei transurethralen noch bei offenen Operationen führt die Heparinprophylaxe zu vermehrtem intra- oder postoperativen Blutverlust. Es besteht eine Abhängigkeit der TVT-Inzidenz von der Höhe des Blutverlustes.
14. Wundheilungsstörungen und Nachblutungen treten unter der Heparinprophylaxe nicht vermehrt auf.
15. Die Lungenembolieinzidenz ist (bei klinischer Definition) in beiden Gruppen gleich.
16. Die Nachuntersuchung erbrachte bei 31,2 % der Patienten der Kontrollgruppe und bei 42,8 % der Patienten der Heparingruppe Hinweise für eine Verschlechterung des Venenstatus am Bein. Nach klinischer Untersuchung wurde bei 50 % der TVT-positiven Patienten der Kontrollgruppe und bei 40,9 % der TVT-positiven Patienten der Heparingruppe eine deutliche Verschlechterung des Venenstatus am Bein festgestellt. Von den TVT-negativen Patienten der Kontrollgruppe boten 25 %, von den TVT-negativen Patienten der Heparingruppe 22,2 % eine Verschlechterung des Venenstatus.

Die Letalität betrug zum Zeitpunkt der Umfrage 11,8 % in der Kontroll- und 6,7 % in der Heparingruppe. Eine Feststellung der Todesursachen war nicht möglich.

5. Diskussion

Als wirksame Prophylaxe postoperativer TVT und auch postoperativer tödlicher Lungenembolien sind kleine Heparindosen, Dextrane und seit einigen Jahren auch die Kombination von Heparin und Dihydroergotamin bei allgemein chirurgischen Patienten bekannt (25,39,89,94,109,110,142,164,189).

Arbeiten, die sich ausschließlich mit urologischen Patienten beschäftigen und objektive TVT-Nachweisverfahren anwenden, sind weniger zahlreich und in ihren Aussagen uneinheitlich (11, 61,65,97,113,127,129,152,158,164,186). In mehreren Studien wurde neben allgemein chirurgischen Patienten auch über urologische und dabei meist über Prostataadenomektomien berichtet (26,85,144).

Die TVT-Inzidenz von 28,9 % in unserer unbehandelten Kontrollgruppe entspricht den Ergebnissen der Literatur für ein allgemeinurologisches Krankengut (97,127,152).

Betrachtet man die offenen (22,6 % TVT) und die transurethralen (30,3 % TVT) Eingriffe getrennt, so erscheint die TVT-Rate nach TUR in unserem Krankengut relativ hoch. Bei den meisten Autoren (65,129,186) liegt die TVT-Inzidenz nach TUR bei 10 %. Nur SINCLAIR (164) fand eine ähnlich hohe TVT-Rate nach TUR (33 %). Die transurethralen Resektionen wurden in unserer Studie zu 73 % in Spinalanästhesie durchgeführt. In der Kontrollgruppe sind die TVT auf Allgemein- und Regionalanästhesie gleich verteilt. Das auffallend häufige Auftreten von TVT bei Regionalanästhesie in der Heparin Gruppe (TVT-Rate 38 %) unterstreicht, da bei Regionalanästhesie die Prophylaxe intraoperativ nicht wirksam war, die Notwendigkeit des präoperativen Prophylaxebeginns.

Demgegenüber stellte BUTTERMANN (25) fest, daß der postoperative Prophylaxebeginn die TVT-Räte nur um 1,6 % steigern soll.

Der Einfluß des Anästhesieverfahrens auf die TVT-Inzidenz müßte durch weitere Studien geklärt werden. Einerseits stellt die hohe Steinschnittlage eine haemodynamisch günstige Operationslagerung dar, andererseits könnte durch die, über Stunden an - dauernde, Erschlaffung und Bewegungsunfähigkeit der Beine eine Fibrinapposition in den Beinvenen begünstigt werden.

Die TVT-Inzidenz bei offenen Operationen von 22,6 % liegt im Vergleich mit anderen Autoren eher niedrig (26,97,127,129,158). Bei den Prostataadenomektomien, die in unserem Krankengut selten waren, liegen wir mit 50 % TVT-Inzidenz ähnlich wie andere Autoren (11,65,113,129,130,164).

Die folgende Tabelle stellt die aus der Literatur bekannten Arbeiten getrennt für offene und transurethrale Prostataoperationen ohne medikamentöse Prophylaxe dar.

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, daß die transurethrale Prostataresektion ein 2 - 3 mal geringeres TVT-Risiko beinhaltet (148), wobei wohl auch die rasche Mobilisierung bei fehlendem Wundschmerz sich günstig auf die TVT-Inzidenz auswirken dürfte.

Inzidenz postoperativer TVT bei Eingriffen
an der Prostata ohne medikamentöse Prophylaxe

Autoren	Patientenzahl	TVT
1. transvesikale und retro-pubische Adenomektomien		
MAYO (113)	41	51
GORDON-SMITH (53)	62	29
NICOLAIDES (129)	21	48
NICOLAIDES (130)	25	28
BECKER (11)	12	50
HEDLUND (65)	40	45
SINCLAIR (168)	19	68
VANDENDRIS (183)	33	39,4
HEDLUND (66)	28	39,3
eigene Studie	6	50
gesamt	287	44,7
2. Transurethrale Resektionen		
MAYO (113)	20	10
NICOLAIDES (129)	29	6,8
HEDLUND (65)	101	10
v.HOSPENTAL (190)	47	4,3
SINCLAIR (168)	21	33
eigene Studie	33	30,3
gesamt	251	15,7

Tab. 24:

Heparin in der Thromboseprophylaxe bei urologischen Operationen

In unserer Studie konnte mit einer Prophylaxe von 2 x 5000 IE Heparin-Na die postoperative TVT-Inzidenz im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht signifikant reduziert werden. Bei der Analyse der Ergebnisse müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden, die die Heparin-Gruppe belasten und Auswirkungen auf die Ergebnisse haben.

1. In der Heparinierungsgruppe sind Operationen von mehr als 2 Stunden Dauer überrepräsentiert (siehe Seite 57).
2. Die erste Heparindosis bei Patienten mit Regionalanästhesie wurde erst postoperativ verabreicht (siehe Seite 26).

Eine Übersicht über die mit unserer Studie vergleichbaren Arbeiten zeigt die folgende Tabelle 25.

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur Thrombose-
prophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin bei urologischen
Operationen (RFT oder Phlebographie)

Autor	Heparindosis	n Patienten		TVT		Signifi- kanz
		Kontrolle	Heparin	Kontrolle	Heparin	
BECKER (10) 1970	25000E morg.* 12500E abends	30 (AE)	33 (AE)	20	24	keine
WILLIAMS (196) 1971	10000E präop. 2-3x5000E 7Tg.	5 (AE)	7 (AE)	80	57	keine
GORDON-SMITH 1972 (53)	2x5000E 5 Tage	4 (AE)	4 (AE)	50	0	-
NICOLAIDES 1972 (130)	2x5000E 7 Tage	30 (25 AE)	25 (22 AE)	23,2	0	$p < 0,00003$
ROSENBERG 1975 (144)	3x5000E 6 Tage	32	24	34,4	33,0	keine
REM (142) 1975	3x5000E 7 Tage	21	11	28,6	9,1	keine
MEDLUND 1975 (65)	2x10000E 5 Tage	40 (AE)	38 (AE)	45	34	keine
SEBESERI 1975 (162)	2x5000E **	31	34	58	12	$p < 0,05$
KUTNOWSKI 1977 (97)	3x5000E 6 Tage	25 (12 AE)	22 (16 AE)	36	9	$p < 0,05$
eigene Studie 1977	2x5000E * 7 Tage	76 (6 AE) (26TUR)	74 (3 AE) (32TUR)	28,9	31,1	keine
COE (127) 1978	2x5000E	24 (8 AE)	28 (13 AE)	25	21	keine
VANDENDRIS 1980 (183)	3x5000E 6 Tage	33 (AE)	31 (AE)	39,4	9,7	$p < 0,01$
MEDLUND 1981 (66)	2-3x5000E	28 (AE)	29 (AE)	39,3	7	$p < 0,0005$
gesamt		379	360	35,1	20,6	$p < 0,005$

AE = Adenomektomie

TUR = Transurethrale
Prostataresektion

* teilweise postoperativer Prophylaxebeginn

** ohne Adenomektomie und Nephrotomie

Tab. 25

Eine geringe Verminderung der TVT-Rate unter Heparinprophylaxe ist bei fast allen Arbeiten festzustellen. Signifikante Ergebnisse erzielten SEBESERI (158), KUTNOWSKI (97), VANDENDRIS (179) und HEDLUND (66). Im Krankengut von SEBESERI fehlen jedoch die besonders blutungs- und TVT-gefährdeten Adenomektomien und Nephrotomien, im Krankengut von KUTNOWSKI finden sich 56 % Adenomektomien. Er dosierte wie VANDENDRIS mit 3 x 5000 IE Heparin. HEDLUND kombinierte die Heparinprophylaxe mit der Gabe eines Fibrinolyseinhibitors (Cyklokapron^R), sodaß seine Studie eigentlich eine Sonderstellung einnimmt. Bemerkenswert ist die hohe Signifikanz, wenn auch die Fallzahlen nicht hoch sind. Das Krankengut von BECKER besteht ausschließlich aus Adenomektomien. Er fand trotz hoher Heparindosierung keine Verminderung der TVT-Inzidenz. Etwas aus dem Rahmen fällt die Studie von NICOLAIDES, der bei hohem Anteil von Adenomektomien in der mit 2 x 5000 IE Heparin behandelten Gruppe die TVT-Inzidenz auf Null senken konnte. Erwähnt sei noch die Arbeit von HASAN et al. (61). Er fand bei sudanesischen Patienten ohne Prophylaxe eine TVT-Inzidenz für Prostataadenomektomien von nur 9,6 %. Dies ist ein Hinweis, daß für die TVT-Entstehung möglicherweise rassisch begründete Anlagen mitverantwortlich sind. Faßt man alle Studien zusammen, was bei dem für die einzelnen Arbeiten inhomogenen Krankengut und der unterschiedlichen Heparindosierung schwierig und fragwürdig ist, so senkt Heparin die postoperative TVT-Rate signifikant. In allen Studien, die signifikante Ergebnisse brachten, wurde die Prophylaxe präoperativ begonnen.

Wie unsere Studie gezeigt hat, ist eine Reduktion der TVT-Inzidenz bei urologischen Operationen mit einer Heparindosierung von 2 x 5000 IE und überwiegend postoperativem Prophylaxebeginn nicht möglich. Durch die Studie wurde die Notwendigkeit des präoperativen Beginns der Heparinprophylaxe unterstrichen. Dies ist ohne das Risiko von rückenmarksnahen Blutungen möglich (109).

Eine höhere Heparindosierung auf 3 x 5000 IE oder die Kombination von Heparin mit Dihydroergotamin sollten in Zukunft auf ihre thromboseprophylaktische Wirkung geprüft werden. Erste gute Ergebnisse mit Heparin-DHE liegen schon vor (25,109).

6. Zusammenfassung

In einer kontrollierten, prospektiven und randomisierten Studie wurde die thromboseprophylaktische Wirkung von 2 x 5000 IE Heparin-Na s.c. bei Patienten mit elektiven, urologischen Operationen geprüft. Der Nachweis von Fibrin-appositionen und damit Tiefen-Beinvenen-Thrombosen, erfolgte mit Radio-Fibrinogen-Test.

Es wurden 76 Patienten einer Kontrollgruppe ohne spezifische Prophylaxe einer Gruppe von 74 Patienten gegenübergestellt, die 2 x 5000 IE Heparin-Na s.c. zur Thromboseprophylaxe erhielten.

Die TVT-Inzidenz betrug in der Prophylaxegruppe 31,1 %, in der Kontrollgruppe 28,9 %.

Ein thromboseprophylaktischer Effekt von Heparin-Na in der Dosierung von 2 x 5000 IE konnte somit nicht festgestellt werden.

Als Risikofaktoren für die Entstehung von TVT wurden gefunden:

- Varicosis
- Blutverlust von mehr als 1 Liter
- Hb-Abfall postoperativ von mehr als 4g %
- Transfusion von mehr als 4 Blutkonserven
- Thromboembolieanamnese
- Kardiovasculäre Erkrankungen
- Op. Dauer von mehr als 2 Stunden

Bei allen Patienten mit regionaler Anästhesie konnte mit der Heparinprophylaxe erst postoperativ begonnen werden.

In der Heparingruppe traten nicht mehr Blutungskomplikationen auf.

T H R O M B O E M B O L I E S T U D I E

(postoperativer Verlauf)

1. Haben Sie nach Entlassung aus unserer Klinik irgendwelche Beschwerden an den Beinen gehabt (z.B. Wadenschmerzen, Schwellungszustände, Neuauftreten einer Krampfadern)?

.....
.....

2. Ist nach Entlassung aus unserer Klinik eine Venenentzündung oder Venenthrombose an den Beinen aufgetreten?

.....
.....

3. Wurden Sie gegebenenfalls deshalb ambulant oder stationär behandelt?

a. ambulant: durch welchen Arzt?.....

.....

b. stationär: in welcher Klinik?.....

.....

4. Haben Sie nach Entlassung aus unserer stationären Behandlung irgendwelche anderen Erkrankungen durchgemacht (ausser der urologischen Erkrankung, insbesondere Lungenentzündung, Lungenembolie, schwere Herz-Kreislaufstörung)?

Wo wurden Sie gegebenenfalls deshalb ärztlich behandelt?

a. ambulant

b. stationär.....

5. Haben Sie aus irgendwelchen Gründen nach Entlassung aus unserer Klinik "blutverdünnende" Medikamente bekommen (z.B. Marcumar, Sintrom, Colfarit)?

.....
.....

7. Literaturverzeichnis

1. Åberg, M., Rausing, A.:
The effect of dextran on the structure of ex vivo
thrombi
Ann. Surg. 181, 342, 1975
2. Åberg, M., Hedner, U., Bergentz, S.E.:
Effect of dextran on factor VIII (Antihemophilic
factor) and platelet function
Ann. Surg. 189, 243, 1979
3. Albert J.P., Bruhn H.D., Petermann W.:
Wirkungsweise und Kontrolle des niedrig dosierten
Heparin
Therapiewoche 28, 1085-1086, 1978
4. Altdorfer R., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.:
Postoperative Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Aktuelle Chir. 10, 293, 1975
5. Atkins P., Hawkins L.A.:
Detection of venous thrombosis in the legs
Lancet 2, 1217, 1965
6. Atkins P., Hawkins L.A.:
the diagnosis of deep vein thrombosis in the legs
using ¹²⁵I-fibrinogen
Br J Surg. 55, 825, 1968
7. Barritt, D.W., Jordan, S.C.:
Anticoagulant drugs in treatment of pulmonary
embolism - controlled trial
Lancet I, 1309, 1969
8. Barnes R.W., Wu K.K., Hoak J.C.:
Fallibility of the clinical diagnosis of venous
thrombosis
J. Amer. Med. Ass. 234, 605, 1975

9. Bauer G.:
A venographic study on thrombo-embolic problems
Acta Chir. Scand. Suppl. 61, 5, 1940
10. Becker, J., Borgström, S., Saltzman, G.F.:
Incidence of thrombosis associated with epsilon-aminocaproic acid administration and with combined epsilon-aminocaproic acid and subcutaneous heparin therapy
Acta Chir. Scand. 136, 667, 1972
11. Becker, J., Schampi, B.:
The incidence of postoperative venous thrombosis in the legs. A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation
Acta Chir. Scand. 139, 357 - 367, 1973
12. Beneke, G., Paulini, K.:
Häufigkeit von Venenthrombosen
in: Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venenverschlüsse, (Hrsg.) Rotter W., Kief H., Gross D., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 76, 1970
13. Berberich, J., Hirsch, S.:
Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen
Klin. Wschr. 2, 2226, 1923
14. Bergentz, S.E.:
Dextranprophylaxis in venous thromboembolism in: Venous problems in surgery. Eds.: Bergan, J.J., Yao, J.S.T., Year Book Publishers, Chicago (USA), p 128, 1977
15. Bergqvist, E., Bergqvist, D., Bronge, A., Dahlgren, S., Lindqvist, B.:
An evaluation of early thrombosis prophylaxis following

- fracture of the femoral neck. A comparison between dextran and dicoumarol.
Acta Chir. Scand. 138, 689, 1972
16. Bergqvist D., Dahlgren, S., Efsing, H.D., Hallböök, T.:
Thermographic diagnosis of deep vein thrombosis
Br Med. J 5996, 648, 1975
17. Bergqvist, D., Efsing, H.D., Hallböök, T.:
Thermography - a noninvasive method for diagnosis
of deep venous thrombosis
Arch Surg. 112, 600, 1977
18. Bernhard, M., Gruber, U.F.:
Wert der elektrischen Stimulation der Waden zur Ver-
hütung postoperativer tiefer Venenthrombosen in der
allgemeinen Chirurgie
Med. Welt 27, 1255, 1976
19. Bockslaff, H., Barthels, M., Stolle, E., Trentz, O.,
Wuppermann, T., Zech, G.:
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radio-
fibrinogentest bei Patienten mit alloplastischem Hüft-
gelenkersatz
Münch. Med.Wschr. 116, 1397, 1974
20. Brader, J.J.:
Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran
Inaugural - Dissertation
Ludwig Maximilian Universität München, 1979
21. Bronge, A., Dahlgren, S., Lindqvist, B.:
Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures.
A comparison between dextran 70 and dicoumarol.
Acta Chir. Scand. 137, 29, 1971

22. Browse, N.L., Clapham, W.F., Graft, D.N., Jones, D.J., Thomas, M.L., Williams, J.O.:
Diagnosis of established deep vein thrombosis with the fibrinogen uptake test
Brit.med.J. 4, 325, 1971
23. Browse, N.L., Clemenson, G., Graft, D.N.:
Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism
Brit.med.J. 1, 603, 1974
24. Brozović, M., Stirling, A., Kleberman, L., Lowe, L.:
Subcutaneous heparin and postoperative thromboembolism
Lancet II, 99, 1974
25. Buttermann, G.:
Untersuchungen zur medikamentösen Prophylaxe postoperativer Thrombosen und Embolien
Habilitationsschrift, Techn. Univ. München 1976
26. Buttermann, G., Theisinger, W., Weidenbach, A., Hartung, R., Wetzel, D., Pabst, H.W.:
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe
Med.Klin. 72, 1624-1638, 1977
27. Bygdeman, S.:
Prevention and therapy of thromboembolic complications with dextran
Progr. Surg. 7, 114, 1969
28. Byström, L.G., Larsson, T., Lundell, L., Abom P.E.:
The value of thermography and the determination of fibrin-fibrinogen degradation products in the diagnosis of deep venous thrombosis
Acta Med. Scand. 202, 319, 1977

29. Carter, A.E., Eban, R.:
The prevention of postoperative deep venous thrombosis
with dextran 70
Brit. J. Surg. 60, 681, 1973
30. Coe, N.P., Collins, R.E.C., Klein, L.A., Bettmann, M.A.,
Skillman, J.J., Shapiro, R.M., Salzman, E.W.:
Prevention of deep vein thrombosis in urological patients:
a controlled, randomized trial of low-dose heparin and
external pneumatic compression boots
Surgery 83, 230, 1978
31. Cooke, E.D., Pilcher, M.F.:
Thermography in diagnosis of deep venous thrombosis
Br. Med.J. 2, 523, 1973
32. Coon, W.W., Collier, F.A.:
Clinicopathologic correlation in thromboembolism
Surg. Gynecol. Obstet. 109, 250, 1959
33. Coon, W.W.:
Epidemiology of venous thromboembolism
Ann. Surg. 186, 149, 1977
34. Crafoord, C.:
Preliminary report on post-operative treatment with
heparin as a preventive of thrombosis
Acta Chir. Scand. 79, 407, 1937
35. Crafoord, C.:
Heparin as a prophylactic against postoperative thrombosis
Acta Medica Scandinavica. Vol. GVII, fasc. II, 1941
36. Denham, M.J., Farran, H., James, G.:
The value of ¹²⁵I-fibrinogen in the diagnosis of deep
venous thrombosis in hemiplegia
Age and Ageing 2, 207, 1973

37. De Takats, G.:
Anticoagulants in surgery
Jama 142, 527, 1950
38. De Weese, J.A., Rogoff, S.M.:
Clinical uses of functional ascending phlebography of
the lower extremity
Angiology 9, 268, 1958
39. Dick, W., Matis, P., Mayer, W.:
Results of alternating anticoagulant prophylaxis in
surgery
Thrombos. Diathes. haemorrh. 3, 11, 1959
40. Dos Santos, J.C.:
La phlebographie directe: conception, technique, premiers
resultats
J Int. Chir. 6, 625, 1938
41. Dupont, P.A.:
The problem of deep venous thrombosis and pulmonary embolism
in: Thromboembolism, A.N. Nicolaides, Ed.,
Medical and Technical Publishing Co.Ltd., Lancaster,
St. Leonard's House, 1975
42. Egli, A., Gruber, U.F.:
Wert der intermittierenden pneumatischen Kompression
der Waden zur Verhütung postoperativer tiefer Venen-
thrombosen
Schweiz Med. Wschr. 106, 1268, 1976
43. Fey, K.H., Herzfeld, U., Saggau, W., Oehlschläger, M.:
Postoperative Thromboseprophylaxe durch Tonisierung des
kaudalen Venensystems
Med. Klin. 70, 1553, 1975
44. Flanc, C., Kakkar, V.V., Clarke, M.B.:
The detection of venous thrombosis of the legs using
¹²⁵I-labelled fibrinogen
Br. J. Surg. 55, 742, 1968

45. Fossard, D.P., Kakkar, V.V., Corrigan, T.P.,
Strachnan, C.J.L.:
The origin of deep vein thrombosis - a phlebographic
study
Br. J. Surg. 61, 332, 1974
46. Fridrich, R., Schmitt, H.E.:
Die Treffsicherheit des Radiofibrinogentests zur
Diagnose von frischen Venenthrombosen
Nuc-compact 4, 18, 1973
47. Fridrich, R., Schmitt, H.E.:
Zur Diagnose von Venenthrombosen mit nuklearmedizinischen
Verfahren
Med. Welt 26, 1960, 1975
48. Frisbie, J.H., O'Connell, D.J., Tow, D.E., Sasahara, A.E.,
Belko, J.S.:
Autologous radioiodinated fibrinogen, simplified
J.Nucl. Med. 16, 393, 1975
49. Gallus, A.S., Hirsh, J., Hull, R., Van Alken, W.G.:
Diagnosis of venous thromboembolism
Semin Thromb. Haemost 2, 203, 1976
50. Gallus, A.S., Hirsh, J., O'Brien, S.E., Mc Bride, J.A.,
Tuttle, R.J., Gent, M.:
Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous
doses of heparin
Jama 18, 235, 1976, 1980
51. Genton, E., Gent, M., Hirsh, J., Harker, L.A.:
Platelet inhibiting drugs in thromboembolic disease
New Engl. J. Med. 293, 1174, 1975
52. Glatzel, H.:
Sinn und Unsin in der Diätetik. "Nur jeder 200. hat
Idealgewicht" (I)
Med. Welt 30, 1258, 1979

53. Gordon-Smith, I.C., Grundy, D.J., Le Quesne, L.P.,
Newcombe, J.F., Bramble, F.J.:
Controlled clinical trial of two regimens of subcutaneous
heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis.
Lancet I, 1133, 1972
54. Gruber, U.F.:
Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Ther. Umschau 34, 356, 1977
55. Gruber, U.F.:
Klinische Diagnostik thromboembolischer Komplikationen
Langenbecks Arch. Chir. 345, 331, 1977
56. Gruber, U.F.:
Prevention of thromboembolic complications. The problem
and alternatives
in: *Dextran-30 years*. Ed.: Lewis D.H.; Almquist & Wiksell,
Stockholm p 55, 1977
57. Gruber, U.F.:
Wirkungsmechanismus der Dextranprophylaxe
Ther. Umschau 34, 338, 1977
58. Gruber, U.F. Saldeen, T., Brokop, T., Eklöf, B.,
Eriksson, I., Goldie, I., Gran, L., Hohl, M., Johnsson, H.,
Kristersson, S., Ljungström, K., Lund, T., Maartman Moe, H.,
Svensjö, E., Thomson, D., Torhorst, J., Trippstad, A.,
Vestlin, M.,
Incidence of fatal postoperative pulmonary embolism after
prophylaxis with dextran 70 and low dose heparin:
an international multicentre study
Brit. Med. J. I, 69, 1980
59. Gunnar Bauer, M.D.:
Early diagnosis of venous thrombosis by means of venography
and abortive treatment with heparin
Acta med. Scand. 107, 136, 1941

60. Haeger, K.:
Problems of acute deep vein thrombosis
1. The interpretation of signs and symptoms
Angiology 20, 219, 1969
61. Hassan, M.A., Rahman, E.A., Rahman I.A.:
Prostatectomy and deep vein thrombosis in Sudanese patients
Br. J. Surg. Vol. 61, 650-652, 1974
62. Havig, Ø.:
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors
Acta Chir. Scand. Suppl. 478, 1977
63. Hawker, R.J., Hawker, L.M., Wilkinson, G.A.L., Strachnan, C.J.L.:
Proceedings: ¹²⁵I-labelled autologous fibrinogen for deep vein thrombosis detection and metabolic studies
Br. J. Surg. 63, 156, 1976
64. Heatley, R.V., Morgan, A., Hughes, L.E., Okwonga, W.:
Preoperative or postoperative deep-vein thrombosis?
Lancet I, 437, 1976
65. Hedlund, P.O.:
Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease.
Scand. J. Urol. Nephrol., Suppl. 27, 1975
66. Hedlund, P.O., Blombäck, M.:
The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy
Urol. Res. 9, 147-152, 1981
67. Henkin, R.E., Yao, J.S.T., Quinn, J.E.:
Radionuclide venography in lower extremity venous disease
J. Nucl. Med. 15, 171, 1974

68. Hickman, J.A.:
A study of the metabolism of fibrinogen after surgical
operations
Clin. Science 41, 141, 1971
69. Hirsh, J., Gallus, A.S., Cade, J.F.:
Diagnosis of thrombosis - Evaluation of ^{125}J -fibrinogen-
scanning and blood tests
Thromb. Diath. Haemorrh. 32, 11, 1974
70. Hobbs, J.T., Davies, J.W.:
Detection of venous thrombosis with ^{131}I -labelled
fibrinogen
Lancet 2, 134, 1960
71. Homans, J.:
Varieties of thrombophlebitis in limbs
Am J Surg. 44, 3, 1939
72. Hongler, Th., Schmitt, H.E., Fridrich, R., Duckert, F.,
Gruber, U.F.:
Das Verhalten intraoperativ entstandener tiefer Venen-
thrombosen beurteilt anhand wiederholter Phlebographien
Klin. Wschr. 54, 521, 1976
73. Howell et al.:
Heparin
Am. J. Physiol. 47, 328, 1918/19
74. Howell und Mac-Donald
Heparin zur Behandlung von Thrombosen
Bull. Johns Hopkins Hosp. 46, 365, 1930
75. Huttunen, H.J., Mattila, M.A.K., Hakaletho, J., Kettunen, K.,
Rehn Berg, V., Babinsky, M.:
Single infusion of dextran 70 in the prophylaxis of post-
operative deep vein thrombosis
Ann Chir. Gynaec. Fenn. 60, 119, 1971

76. Jaques, P.F., Richey, W.A., Ely, C.A., Johnson, G.:
Doppler ultrasonic screening prior to venography
for deep vein thrombosis
Am. J. Roentgenol 129, 451, 1977
77. Jick, H., Sloane, D., Westerholm, B., Inman, W.H.W.,
Vessey, M.P., Shapiro, S., Lewis, G.P. and Worcester, J.
(1969).
Venous thromboembolic disease and ABO blood type
Lancet 1, 539
78. Johnsson, S.R., Bygdeman, S., Eliasson, R.:
Effect of dextran on postoperative thrombosis
Acta Chir. Scand. Suppl. 387, 1968
79. Jorns, U.:
Die Häufigkeit und die möglichen Einflußfaktoren der
massiven Lungenembolie
Inaugural-Dissertation, Univ. Frankfurt a.M. 1972
80. Jung, W., Fridrich, R., Duckert, F., Gruber, U.F.:
Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer Venen-
thrombosen
Schweiz Med. Wschr. 105, 391, 1975
81. Kakkar, V.V., Howe, C.T., Nicolaides, A.N., Renney, J.T.G.,
Clarke, M.B.:
Deep vein thrombosis of the leg: Is there a high risk
group?
Amer. J. Surg. 120, 527-530, 1970
82. Kakkar, V.V., Nicolaides, A.N., Renney, J.T.G., Friend, J.R.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening
for deep vein thrombosis
Lancet 1, 540, 1970
83. Kakkar, V.V., Field, E.S., Nicolaides, A.N., Flute, P.T.,
Wessler, S., Yin, E.T.:
Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis
Lancet II, 669, 1971

84. Kakkar, V.V.:
The diagnosis of deep vein thrombosis using the
 ^{125}J -fibrinogen test
Arch. Surg. 104, 152, 1972
85. Kakkar, V.V., Corrigan, T., Spindler, J., Fossard, D.P.,
Flute, P.T., Crellin, R.Q., Wessler, S., Yin, E.T.:
Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-
vein thrombosis after major surgery (A double blind,
randomised trial)
Lancet II, 101-106, 1972
86. Kakkar, V.V.:
Letter to the Editor
Lancet I, 910, 1972
87. Kakkar, V.V.:
The ^{125}J -labelled fibrinogen test for the detection of
deep vein thrombosis
Nucl. Med. Suppl. 13, 211, 1974
88. Kakkar V.V.:
Deep vein thrombosis detection and prevention
Circulation 51, 8, 1975
89. Kakkar, V.V.:
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism
by low doses of heparin
An international multicentre trial
Lancet Jul. 45-51, 1975
90. Kakkar V.V.:
Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary
embolism
Triangle 16, 1, 1977
91. Kakkar, V.V., Stamatakis, J.D., Bentley, P.G., Lawrence, D.,
De Haas, H., Word, V.P.:
Prophylaxis for postoperative deep-vein thrombosis.
Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine.
J. Mer. Med. Ass. 241, 39, 1979

92. Kerrigan, G.N.W., Buchanan, M.R., Cade, J.F.,
Regoeczi, E., Hirsh, J.:
Investigation of the mechanism of false positive
¹²⁵I-labelled fibrinogen scans
Br. J. Haematol 26, 469, 1974
93. Koekenberg, L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against
postoperative thromboembolism
Bull. Soc. Int. Chir. 21, 501, 1962
94. Koppenhagen, K., Wiechmann, A., Frey, E., Wenig, H.G.,
Latka, H. Zühlke, H.V., Tank, E., Hardieck, J., Ernst, H.,
Häring, R.:
Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydro-
ergotamin
Dtsch. med. Wschr. 102, 1374, 1977
95. Koppenhagen, K., Wiechmann, A., Zühlke, H.V., Wenig, H.G.,
Häring, R.:
Leistungsfähigkeit und Risiko der Thromboembolieprophylaxe
in der Chirurgie. Eine vergleichende Untersuchung von
Heparin-Dihydroergot und "low dose" heparin
Therapiewoche 29, 5920, 1979
96. Krähenbühl, B.:
Diagnosis of deep venous thrombosis of lower limbs by
non-invasive techniques
in: New Trends in Venous Diseases. Ed: Kappert, A.,
Hans Huber Publisher, Bern p 35, 1977
97. Kutnowski, M., Vandendris, M., Steinberger, R., Kraytman, M.:
Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-
dose heparin in urological surgery
Urol. Res. 5, 123, 1977
98. Lambie, J.M., Mahaffy, R.G., Barber, D.C., Karmody, A.M.,
Scott, M.M. Matheson, N.A.:
Diagnostic accuracy in venous thrombosis
Brit. med. J. II, 142 - 143, 1970

99. Laubentahal, H., Peter, K., Hedin, H., Richter, W.,
Messmer, K.:
Specific hapten inhibition for prevention of dextran
induced anaphylactoid reaction. Clinical results
Europ. Surg. Res. 12, Suppl. 1, 1980
100. Lenggenhager, K.:
Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen
Fernthrombose
Helv. Med. Acta 6, 919, 1939
101. Lenggenhager, K.:
Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen
Fernthrombose
Stuttgart, 1947
102. Le Quesne, L.P.:
Relation between deep venous thrombosis and pulmonary
embolism in surgical patients
N. Engl. J. Med. 291, 1292, 1974
103. Lowenberg, R.J.:
Early diagnosis of phlebothrombosis with aid of a new
clinical test (sphygmanometer cuff pain)
J. Amer. Med. Ass. 155, 1566, 1954
104. Manson:
Neutralisation von Thrombokinase durch Heparin
Surgery 39, 421, 1924
105. Mareno-Cabral, R., Kistner, R., Nordyke, R.:
Importance of calf vein thrombophlebitis
Surgery 80, 735, 1976
106. Marx, F.J., Carl, P., Schramm, W.:
Verh. Ber. Dtsch. Ges. Urol. 26, 223-226, 1976
107. Marx, F.J., Staehler, G., Faul, P., Schramm, W.:
Urologe A 14, 127-131, 1975

108. Marx, F.J., Schmiedt, E.:
Zum intraoperativen Blutverlust bei der transurethralen
Resektion der Prostata (TUR)
Tempo Medical 4, 38, 1979
109. Marx, F.J.:
Thromboseprophylaxe in der Urologie
Zuckschwerdt Verlag, München 64, 1982
110. Matt, E.M., Gruber, U.F.:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen
mit subcutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen
Fortschr. Med. 95, 669, 1977
111. May, R., Nissl, R.:
Die Phlebographie der unteren Extremität
Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1973
112. Mayer, W.:
Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967
113. Mayo, M.E., Hallil, T., Browse, N.L.:
The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy
Brit. Journal of Urology 43, 738-742, 1971
114. Mc Farlane, A.S.:
In vivo behaviour of ^{131}I -fibrinogen
J. Clin. Invest. 42, 346, 1963
115. Mc Farlane, A.S.:
Catabolism of Iodine-labelled fibrinogen
Proc. Roy. Soc. Med. 62, 1127, 1969
116. Mc Ivor, J., Anderson, D.R., Britt, R.P., Path, M.R.C.,
Dovey, P.:
Comparison of ^{125}I -labelled fibrinogen uptake and veno-
graphy in the detection of recent deep-vein thrombosis
in the leg
Br. J. Radiol. 48, 1013, 1975

117. Mellander, S., Nordenfelt, I.:
Comparative effects of dihydroergotamine and
noradrenaline on resistance, exchange and capacitance
functions in the peripheral circulation
Clin. Sci. 39, 183, 1970
118. Morris, G.H., Mitchell, J.R.A.:
Evaluation of ^{125}I -fibrinogen test for venous thrombosis
in patients with hip-fractures: comparison between iso-
tope scanning and necropsy findings
Br. Med. J. 1, 264, 1977
119. Moses, W.R.:
The early diagnosis of phlebothrombosis
New Engl. J. Med. 234, 288, 1946
120. Mostbeck, A., Lofferer, O., Partsch, H.:
Nuklearmedizinischer Nachweis von venösen Abflußstörungen
im Bereich der Beine und des Beckens
Acta Med. Austriaca 3, 120, 1976
121. Mühe, K., Burghardt, K.H., Kolb, W., Strobel, G.:
Eine neue Methode zur Pharmakoprophylaxe postoperativer
Venenthrombosen
Klinikerzt 3, 88, 1975
122. Müller-Brand, J., Fridrich, R., Duckert, F., Gruber, U.F.
Schmitt, H.E.:
Tendenzen in der nuklearmedizinischen Thrombosedagnostik
Schweiz Med. Wschr. 106, 78, 1976
123. Müller-Schweinitzer, E., Brundell, J.:
Modification of canine vascular smooth muscle responses
to dihydroergotamine by endogenous prostaglandin syn-
thesis
Europ. J. Pharmacol. 34, 197, 1975

124. Muzaffar, T.Z., Stalker, A.L., Bryce, W.A.J.,
Dhall, D.P.:
Dextrans and fibrin morphology
Nature 238, 288, 1972
125. Negus, D., Pinto, D.J., Le Quesne, L.P., Brown, N.,
Chapman, M.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep
vein thrombosis and its correlation with phlebography
Brit. J. Surg. 55, 835, 1968
126. Negus, D., Cox, S.J. Friedgood, A., Peel, A.L.G.:
Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention
of postoperative deep-vein thrombosis
Lancet I, 891, 1980
127. Nicholas P.C.:
Prevention of deep vein thrombosis in urological
patients: a controlled, randomized trial of low-dose
heparin and external pneumatic compression boots
Surgery, Vol. 83 No. 2, 1978
128. Nicolaides, A.N., Kakkar, V.V., Field, E.S., Renney, J.G.T.:
The origin of deep-vein thrombosis: a venographic study
Br. J. Radiol. 44, 653, 1971
129. Nicolaides, A.N., Field, E.S., Kakkar, V.V., Yates-Bell, A.J.,
Taylor, S., Clarke, M.B.:
Prostatectomy and deep-vein thrombosis
Brit. J. Surg. Vol. 59, No. 6, 1972
130. Nicolaides, A.N., Desai, S., Douglas, J.N., Fourides, G.,
Dupont, P.A., Lewis, J.D., Dopsworth, H., Luck, R.J.,
Jamieson, C.W.:
Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing
deep venous thrombosis after major surgery
Lancet II, 890-893, 1972

131. Nicolaides, A.N., Irving, D., Pretzell, M., Dupont, P., Lewis, J., Desai, S., Douglas, J.N., Kakkar, V.V., Field, E.S.:
The risk of deep-vein thrombosis in surgical patients
Brit. J. Surg. 60, 312, 1973
132. Niederle, P., Prerovsky, I.:
Non-invasive diagnostic of deep-vein thrombosis
Vasa 5, 346, 1976
133. O'Brien, J.R.:
Diagnosis of venous thrombosis.
Progress in hemostasis and thrombosis, Vol. II, 311, 1974
Grüne & Stratton Inc. New York
134. O'Brien, J.R., Kakkar, V.V.:
Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen
Lancet 1, 903, 1972
135. O'Donnell, J.A., Lipp, J., Hopson, R.W.:
New methods of testing for deep venous thrombosis
Am. Surg. 44, 121, 1978
136. Pai, B.Y.:
Portable profile scanning apparatus for detection of deep
venous thrombosis in the leg
Lancet 1, 893, 1971
137. Palko, P.D., Nanson, F.M., Fedoruk, S.O.:
The early detection of deep venous thrombosis using
 ^{131}I -tagged fibrinogen
Canad. J. Surg. 7, 215, 1964
138. Pratt, G.H.:
An early sign of femoral thrombosis
J. Amer. Med. Ass. 140, 476, 1949
139. Prentice, C.R.M.:
Labelled fibrinogen in the study of deep venous thrombosis
Recent Adv. Clin. Nucl. Med. 1, 129, 1975

140. Rabinov, K., Paulin, S.:
Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg
Arch. Surg. 104, 134, 1972
141. Ramirez, T.O., Ramirez, R.S.:
New early diagnostic sign of phlebitis of the lower
extremities
Am. Heart J. 50, 336, 1955
142. Rem, J., Duckert, F., Fridrich, R., Gruber, U.F.:
Subcutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe
in der allgemeinen Chirurgie und Urologie
Schweiz Med. Wschr. 105, 827, 1975
143. Richter, W., Seemann, C., Hedin, H., Ring, J., Messmer, K.:
Dextranunverträglichkeit. Immunologische, tierexperimentelle
und Klinische Studien
Med. Welt 31, 365, 1980
144. Rosenberg, L.L., Evans, M., Pollock, A.V.:
Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low-
dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle
stimulation: a controlled clinical trial
Brit. Med. J. 1, 649-651, 1975
145. Rosenberg, R.D., Damus, D.S.:
The purification and mechanism of action of human anti-
thrombin heparin co-factor.
Journal of Biological Chemistry, 248, 6490, 1973
146. Ruckley, C.V., Jones, D.R.B., McIntyre, I.M.C.,
Vailescu, C.:
The relationship between ¹²⁵I-fibrinogen detected throm-
bosis and pulmonary embolism
Thrombos Haemostas 34, 565, 1976

147. Rummel, W.:
Komplikationsgefahr bei Heparin-Dihydergot
Dtsch. Ärztebl. 79, 32, 1982
148. Rutishauser:
Welche Risiken hat die Prostatektomie heute?
Schweiz. med. Wschr. 104, 10-15, 1974
149. Sagar, S., Stamatakis, J.D., Higgins, A.F., Nairn, D.,
Maffei, F.H., Thomas, D.P. Kakkar, V.V.:
Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive
deep-vein thrombosis in patients undergoing total hip
replacement
Lancet I, 1151, 1976
150. Schäfer, H. Blomke, M.:
Sozialmedizin
Thieme, Stuttgart, 1972
151. Scharrer I.:
Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien
Therapiewoche 13, 1609, 1975
152. Schaub, N., Duckert, F., Fridrich, R., Gruber, U.F.:
Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen bei
Patienten der Allgemeinen Chirurgie und Urologie
Langenbecks Arch. Chir. 340, 23-34, 1975
153. Schaub, N., Duckert, F., Fridrich, R., Gruber, U.F.:
Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen bei
Patienten der Allgemeinen Chirurgie und Urologie. Eine
Untersuchung mit dem ¹²⁵J-Fibrinogentest bei 95 Patienten
ohne medikamentöse Prophylaxe
Langenbecks Arch. klin. Chir. 340, 23, 1975
154. Schmitt, H.E.:
Aszendierende Phlebographie bei tiefer Venenthrombose
Hans Huber Verlag, Bern-Stuttgart-Wien, 1977

155. Schöndorf, TH., Weber, U.:
Dihydroergotamin oder Dextran zur Verbesserung der Thrombo-
embolieprophylaxe mit Heparin bei Hüftgelenkoperationen
In: Deutsch, E., Lechner, K.: Fibrinolyse, Thrombose,
Hämostase
Schattauer-Verlag, Stuttgart- New York p. 313, 1980
156. Schottky, H., Niemann, W.:
Einfluß zweier Dextranpräparate auf die postoperative
Thrombosefrequenz nach totalem Hüftgelenkersatz
Med. Welt 26, 1282, 1975
157. Schütze, U., Berenskötter, H., Clausen, C., Meybier, H.:
Die Wirkung des Dihydroergotamin auf die Darmmotilität
bei funktionellen Passagestörungen
Therapiewoche 29, 5887-5890, 1979
158. Sebeseri, O, Kummer, H., Zingg, E.:
Controlled prevention of postoperative thrombosis in
urological diseases with depot heparin
Eur. Urol. 1, 229-230, 1975
159. Segesser, D., Gruber, U.F.:
Vergleich der Wirksamkeit von Natriumheparinat und
Kalziumheparinat zur Verhütung thromboembolischer
Komplikationen.
Arzneim.Forsch. 27, 2157, 1977
160. Sevitt, S., Gallagher, N.G.:
Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism
in injured patients.
Lancet II, 981, 1959
161. Sevitt, S., Gallagher, N.G.:
Venous thrombosis and pulmonary embolism
Brit. J. Surg. 48, 475, 1961

162. Sharnoff, J.G., Kass, H.H., Mistica, B.A.:
A plan of heparinisation of the surgical patient
to prevent postoperative thromboembolism
Surg. Gynec. Obstet. 115, 75, 1962
163. Sigel, D., Popky, G.L., Wagner, D.K., Boland, J.P.,
Mapp, E.McD., Feigh, O.:
Comparison of clinical and Doppler ultrasound evaluation
of confirmed lower extremity venous disease
Surgery 64, 332, 1968
164. Sinclair, J., Forbes, C.D., Prentice, C.R.M., Scott, R.:
The incidence of deep-vein thrombosis in prostatectomised
patients following the administration of the fibrinolytic
inhibitor, aminocaproic acid (EACA)
Urological Research 4, 129-131, 1976
165. Snyder, W.S., Ford, M.R., Warner, G.G., Fisher, H.L.:
Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon
sources uniformly distributed in various organs of a
heterogeneous phantom
J. Nucl. Med. Suppl. 3, 5, 1969
166. Stamatakis, J.D., Kakkar, V.V., Lawrence, D., Ward, V.P.:
Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine in the
prophylaxis of postoperative deep-vein thrombosis
In: Pabst, H.W., Maurer, G.: Postoperative Thromboembolie-
prophylaxe, p. 109, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York 1977
167. Steinmann, E., Duckert, F., Gruber, U.F.:
Wert von Dextran 70 zur Thromboseprophylaxe in der allge-
meinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie
Schweiz Med. Wschr. 105, 1637. 1975
168. Stephenson, C.B.S., Wallace, J.C., Vaugham, J.V.:
Dextran 70 in the prevention of postoperative deep-vein
thrombosis with observations on pulmonary embolism:
Report on a pilot study
N.Z. Med. J. 77, 302, 1973

169. Strandness, D.E., Sumner, D.S.:
Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of
thrombophlebitis
Arch. Surg. 104, 180, 1972
170. Strandness, D.E.:
Thrombosis detection by ultrasound, plethysmography
and phlebography
Semin Nucl.Med. 12, 213, 1977
171. Straub, P.W.:
Der Radiofibrinogen-Thrombosetest
Schweiz Med. Wschr. 105, 388, 1975
172. Sturm, V., Gruber, U.F.:
Wert der Kumarinderivate zur Thromboembolieprophylaxe
in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie
Schweiz Med. Wschr. 104, 43, 1974
173. Sturm, V., Gruber, U.F.:
Die Verhütung der postoperativen thromboembolischen
Komplikationen
Hippokrates 48, 52, 1977
174. Takeda, Y.:
Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen
in healthy men with autologous ^{125}I -labelled fibrinogen
J. Clin. Invest 45, 103, 1966
175. Tangen, O., Wik, K.O., Almqvist, I.A.M., Arfors, K.E.,
Hint, H.C.:
Effects of dextran on the structure and plasmin-
induced lysis of human fibrin
Thromb. Res. 1, 487, 1972
176. Thomas, M.L.:
Phlebography
Arch. Surg. 104, 145, 1972

177. Thomas, M.L., Carty, H.:
The appearances of artefacts on lower limbs
phlebograms
Clin. Radiol. 26, 527, 1975
178. Thomas, M.L., O'Dwyer, J.A.:
Site of origin of deep-vein thrombosis in the calf
Acta. Radiol. 18, 418, 1977
179. Vandendris, M., Kutnowski, M., Futeral, B., Gianakopoulos, X.,
Kraytman, M., Gregoir, W.:
Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by
low-dose heparin in open prostatectomy
Urol. Res. 8, 219-221, 1980
180. Van der Pompe, G., Cox, P.H.:
¹²⁵I-fibrinogen uptake in inflammatory foot disease as a
complication factor in detection of deep-vein thrombosis
Br. J. Radiol. 49, 348, 1976
181. Van Vroonhoven, T.J.H.V., Van Zigl, J., Muller, H.:
Low-dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants
in the prevention of postoperative deep-venous thrombosis
Lancet 1, 375, 1974
182. Vinazzer, H.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft
Schattauer, Stuttgart, New York, 1973
183. Vinazzer, H.:
Neue Methoden zur Früherkennung thromboembolischer Erkrank-
ungen
Folia Haematol 102, 130, 1975
184. Virchow, R.:
Die Pfropfbildung und Verstopfungen in den Gefäßen
Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie,
Bd. I, Erlangen, 1854

185. Voigt, J., Hanselmann, H., Havemann, D., Lennert, K.,
Grüner, O., Hedderich, J.:
Tödliche Lungenembolien entscheidend vermindert
Klinikerarzt 11, 1113, 1982
186. Von Hostenenthal, J., Frey, CH., Rutishauser, G., Gruber, U.F.:
Thromboseprophylaxe bei transurethraler Prostataresektion
Urologe A 16, 88-92, 1977
187. Warlow, C.P., Ogston, D.:
The ¹²⁵I-fibrinogen technique in the diagnosis of venous
thrombosis
Clinics Haemat. 2, 199, 1973
188. Wenzel, E., Kessler, H., Nienhaus, K.H.:
Klinische Aspekte zur Epidemiologie und Ätiologie
der venösen Thrombose
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Hrsg.:
Pabst H.W., Maurer G., Schattauer-Verlag, Stuttgart
S. 5, 1977
189. Wessler, S., Yin, E.T.:
Theory and practice of minidose heparin in surgical
patients
Circulation 47, 671, 1973
190. Westermann, K., Trentz, O., Pretschner, P., Mellmann, J.,
Reuter, Th.:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei hüftchirurgischen Eingriffen
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe, Hrsg: Pabst
H.W., Maurer G., Schattauer-Verlag, Stuttgart S. 145, 1977
191. Wilhelm, K., Brader, J.J., Beer, H.P., Lauterjung, K.L.,
Messmer, K.:
Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran 60
Münch. med. Wschr. 120, 1978

192. Williams, H.T.:
Prevention of postoperative deep-vein thrombosis with
perioperative subcutaneous heparin
The Lancet, October 30, 950-952, 1971
193. Yin, E.T., Wessler, S.:
Evidence for a naturally occurring plasma inhibitor of
activated factor X: Its isolation and partial purification.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 21, 398, 1969
194. Yin, E.T., Wessler, S.:
Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by
its natural inhibitor.
Biochem. biophys. Acta (Amsterdam) 201, 387, 1970
195. Yin, E.T., Wessler, S., Stoll, P.J.:
Biological properties of the naturally occurring plasma
inhibitor to activated factor X
J. biol. Chem. 246, 3703, 1971
196. Yin, E.T., Wessler, S., Stoll, P.J.:
Identity of plasmaactivated factor X inhibitor with
antithrombin III and heparin cofactor
J. biol. Chem. 246, 3712, 1971

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. E. Schmiedt, der die Durchführung der Studie ermöglicht hat.

Herrn Professor Dr. F.J. Marx danke ich für die jederzeitige Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie.

Allen Mitarbeitern der Urologischen Klinik München danke ich für Ihre Kooperation und kritische Anregungen.

Besonders danken möchte ich den Stationsschwestern der Urologischen Klinik Sr. Bonina, Sr. Romula und Sr. Engelmunda für die zuverlässige Einhaltung des Studienprotokolls.

Herrn Professor Dr. Heinze danke ich für die Beratung in nuklearmedizinischen Fragen und die Bereitstellung des Radiofibrinogen.

Herrn Professor Dr. H.J. Pfeifer danke ich für die Durchführung und Auswertung der Phlebographie.

Herrn Dr. Kleinschmitt danke ich für die Anleitung und Betreuung bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

Am 29. Juli 1950 wurde ich als drittes von vier Kindern des Oberamtsrates Ludwig Romer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Leonhardt, in Obergünzburg/Ostallgäu geboren.

Von 1956 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Obergünzburg. 1958 übersiedelte unsere Familie nach Schwabmünchen.

Von 1958 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Schwabmünchen.

Im September 1961 trat ich in das Peutingen-Gymnasium in Augsburg ein.

Im September 1966 wechselte ich an das Dominikus-Zimmermann Gymnasium in Landsberg/Lech (neusprachlicher Zweig) über, wo ich 1971 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 schrieb ich mich für das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München ein.

Die Zulassung zum Studium der Humanmedizin erhielt ich für das Sommersemester 1972 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Am 28.9.1973 heiratete ich meine Frau Karin, geb. Kiese.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Wintersemester 1973, die ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1974.

Nach Ablegung des ersten (SS 75) und zweiten (SS 77) Abschnittes der ärztlichen Prüfung erfolgte meine praktische Ausbildung an der Orthopädischen Klinik der Universität München, am Westkrankenhaus und am Hauptkrankenhaus in Augsburg.

Am 17.3.1977 wurde unsere Tochter Julia Christine geboren.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich im Sommersemester 1978 ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 10. November 1978 erteilt.

Vom 15. November 1978 bis 31. März 1981 war ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhaus Schwabmünchen beschäftigt.

Seit 1. April 1981 befinde ich mich in der Ausbildung zum Arzt für Urologie am Kreiskrankenhaus in Ludwigsburg.

